

Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida*

И.О. Малова, Ю.А. Кузнецова

ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

На основании обследования и лечения 100 пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ХРВVK) и 50 пациенток с сочетанием ХРВVK и кандидозного дисбиоза кишечника (КДК) проанализированы особенности клинических проявлений заболевания, видовой состав и чувствительность культур грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника, к антимикотикам, а также результаты терапии, предложенной на основании вышеуказанных исследований.

Ключевые слова: **хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, кандидозный дисбиоз кишечника, грибы рода *Candida*, натамицин.**

Контактная информация: marinakartina@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 68—75.

Current features of the clinical course of urogenital candidosis and analysis of antifungal sensitivity of *Candida* fungi

I.O. Malova, Yu.A. Kuznetsova

Irkutsk State Medical University, Russian Health Ministry
Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003, Russia

Based on the results of a study and treatment of 100 female patients suffering from chronic recurrent vulvovaginal candidosis (CRVC) and 50 patients suffering from concomitant CRVC and candidal intestinal dysbiosis (CID), the authors analyzed particular features of clinical manifestations of the disease, species composition and sensitivity of *Candida* fungi cultures sampled from vagina and bowels, and discuss the results of the treatment suggested based on the aforesaid study.

Key words: **chronic recurrent vulvovaginal candidosis, candidal intestinal dysbiosis, *Candida* fungi, Natamycin.**

Corresponding author: marinakartina@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 68—75.

■ Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (ХРВВК) является важной проблемой современной медицины. Частота встречаемости заболевания, по данным разных авторов, составляет от 5 до 20% [1, 2].

Актуальность проблемы ХРВВК объясняется частым рецидивированием воспалительного процесса, развитием осложнений, формированием устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Кроме того, хроническое рецидивирующее течение вульвовагинального кандидоза (ВВК) нередко осложняет течение беременности и может привести к раннему излитию околоплодных вод, преждевременным родам, развитию кандидозной инфекции у новорожденного, развитию восходящей инфекции мочеполового тракта у матери [3].

Хроническому рецидивирующему течению ВВК могут способствовать многочисленные факторы, такие как: эндокринопатии (сахарный диабет, гипофункция щитовидной железы), беременность, длительный бесконтрольный прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия, ВИЧ-инфекция и прием иммунодепрессантов, прием оральных контрацептивов и использование внутриматочных спиралей, частые спринцевания, ношение тесного синтетического белья и использование прокладок на каждый день [3–8]. Как правило, ХРВВК развивается при сочетании нескольких факторов.

Согласно одной из патогенетических гипотез, рецидивированию ВВК может способствовать наличие грибов рода *Candida* в кишечнике [1, 9, 10]. В отечественной и зарубежной литературе вопросы сочетанного кандидозного поражения влагалища и кишечника освещены недостаточно полно, в связи с чем мы поставили перед собой цель проанализировать взаимосвязь кандидоза влагалища и кандидозного дисбиоза кишечника (КДК), установить клинические особенности указанной сочетанной патологии, изучить видовой состав и чувствительность грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника, к антимикотикам и на основании этих исследований определить пути рационального подхода к терапии таких пациенток.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе Центра урогенитальных инфекций ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (ИГМУ) Минздрава России с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по биомедицинским технологиям, рассмотрено и одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ 24.12.2012. Получены добровольные информационные согласия пациенток на проведение обследования и лечения.

Под наблюдением находились 150 женщин репродуктивного возраста, у которых был диагностирован

ХРВВК с частотой рецидивов 4 раза и более в год. Возраст женщин составил от 16 до 50 лет, основной возрастной группой были пациентки ($n = 114$) от 20 до 40 лет (средний возраст $30,5 \pm 3,5$ года).

В исследования не включались беременные, пациентки с другими урогенитальными инфекциями, ВИЧ-инфицированные, пациентки, получающие иммунотерапию, женщины с тяжелой соматической патологией.

Все женщины были осмотрены в период обострения заболевания.

При сборе анамнеза учитывались жалобы пациенток со стороны мочеполовой системы, а также детализировались жалобы со стороны кишечника.

Материал для лабораторного исследования забирался из заднебокового свода влагалища, а также исследовали кал.

Культуру грибов получали методом посева на среду Сабуро (производство Россия, г. Оболенск), вид грибов идентифицировали с помощью хромогенных сред HiMedia (Индия), антимикотическую чувствительность определяли дискодиффузионным методом к шести препаратам — нистатину, клотримазолу, флуконазолу, амфотерицину, итраконазолу, кетоконазолу.

Минимальную концентрацию препарата, ингибирующую рост грибов рода *Candida spp.*, определяли методом серийных разведений в плотных питательных средах согласно Методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [11]. Указанное исследование проводилось в отношении двух антимикотиков-макролидов: натамицина и нистатина, которые выделяли из вагинальных суппозиториях, используя метод последовательной исчерпывающей экстракции активных веществ органическими растворителями из водного раствора. В дальнейшем в исследовании использовались растворы для нистатина и натамицина в разведении 1:8, что соответствует количеству действующего вещества одной свечи. Начальная концентрация действующих веществ составила: 125 мг/мл для нистатина, 100 мг/мл для натамицина [12–14]. После этого готовили двойные серийные разведения препарата от 1:10 000 до 1:320 000, затем вносили по 1 мл каждого разведения в чашки Петри, содержащие по 4 мл среды Сабуро. Концентрация действующих веществ в разведениях представлена в табл. 1.

Процедуру проводили одной петлей с перенесением препарата от меньшей концентрации к большей, чашки оставляли до застывания агара. Затем агар засеивали исследуемой культурой и инкубировали при температуре 37 °С в течение 48 ч, после чего определяли минимальную концентрацию препарата, ингибирующую рост культур, по отсутствию роста на чашках.

Все пациентки были разделены на две группы:

- группа 1, основная, с сочетанием ХРВВК и кандидозного дисбиоза кишечника (ХРВВК + КДК) —

Таблица 1 Концентрация нистатина и натамицина (в мг/мл) в серийных разведениях

| Препарат | Разведение | | | | | |
|-----------|------------|-------|-------|-------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Нистатин | 125,00 | 62,50 | 31,25 | 15,63 | 7,81 | 3,90 |
| Натамицин | 100,00 | 50,00 | 25,00 | 12,50 | 6,25 | 3,13 |

50 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в высоких титрах ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) из влагалища и кишечника;

- группа 2, сравнения (ХРВВК) — 100 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в высоких титрах ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) только из влагалища, титр грибов рода *Candida* в кишечнике соответствовал нормальным значениям — 10^4 КОЕ/мл и ниже.

Результаты исследования чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам легли в основу разработки рационального лечения женщин с ХРВВК.

Для купирования обострения ХРВВК у пациенток обеих групп использовали антимикотик полиенового ряда — натамицин в форме вагинальных свечей по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней.

Для лечения КДК у пациенток 1-й группы одновременно назначали натамицин в кишечнорастворимых таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день per os в течение 10 дней.

После окончания лечения по поводу обострения ХРВВК начинали курс поддерживающей терапии, который продолжался 6 мес.

Пациентки 1-й группы и 50 пациенток 2-й группы (подгруппа 2а) получали натамицин в форме вагинальных свечей по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней перед ожидаемым обострением ежемесячно.

Также во 2-й группе 25 пациенток получали флуконазол по 150 мг перорально 1 раз в неделю (подгруппа 2б).

25 пациенток — клотримазол в форме вагинальной таблетки по 500 мг 1 раз в неделю (подгруппа 2в).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ Primer of Biostatistics [15]. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Оценка статистической достоверной значимости различий клинически сравниваемых групп была проведена с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни, различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$; Z-критерия, различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$. На основании таблиц сопряженности были определены частоты (в %) для качественных показателей.

Результаты и обсуждение

Со стороны мочевого тракта у большинства пациенток 1-й группы имелись застойная гиперемия наружных половых органов, умеренная или выраженная инфильтрация, множественные трещины в области наружных половых органов. Воспаление сопровождалось умеренным зудом и жжением. У пациенток 2-й группы чаще отмечались яркая отечная гиперемия, экскориации, «крошковатый» налет, сопровождавшиеся интенсивным зудом и жжением (табл. 2).

Анамнестические данные пациенток о состоянии желудочно-кишечного тракта приведены в табл. 3.

В клиническом отношении обращает на себя внимание состояние мочевого тракта у женщин с сочетанием ХРВВК и КДК во время рецидива заболевания: оно не характеризовалось выраженным островоспалительным компонентом в отличие от группы сравнения. У большинства пациенток преобладали инфильтрация, застойная гиперемия слизистой влагалища, трещины, кремообразные выделения, зуд и жжение были выражены умеренно. Кроме того, резко и достоверно отличались от группы сравнения количество и интенсивность субъективных и объективных симптомов со стороны кишечника: у 32% пациенток — снижение аппетита, у 68% — абдоминальный дискомфорт и метеоризм, у 74% — выраженная флатуленция. Ни у одной пациентки указанной группы не отмечалось наличия нормального стула: у 52% женщин он характеризовался изменением консистенции и учащением до 3 раз в день, 48% предъявляли жалобы на регулярные запоры длительностью от 2 до 5 дней. Несомненно, сбор анамнеза у пациенток с ХРВВК относительно состояния желудочно-кишечного тракта может дать основание практикующему врачу заподозрить соответствующую патологию и целенаправленно планировать обследование и дальнейшее рациональное лечение.

При культуральном исследовании из влагалища женщин 1-й группы были выделены: *C. albicans* — у 38 (76%) пациенток, *C. krusei* — у 10 (20%), *C. glabrata* — у 2 (10%). Из кишечника у женщин 1-й группы были выделены: *C. albicans* — у 35 (70%), *C. krusei* — у 11 (22%), *C. glabrata* — у 3 (6%), *C. tropicalis* — у 1 (2%). При этом у 43 (86%) женщин 1-й группы культуры грибов, выделенные из влагалища и кишечника, бы-

Таблица 2 Объективные симптомы у женщин с ХРВВК

| Клинические симптомы | ХРВВК + КДК n = 50 | | ХРВВК n = 100 | |
|--|-----------------------|----|------------------|-----|
| | абс. | % | абс. | % |
| Изменения со стороны наружных половых органов: застойная гиперемия + умеренная инфильтрация + трещины + «кремообразный» налет | 22 | 44 | 18 | 18* |
| яркая отечная гиперемия + эксфолиации + «крошковатый» налет | 5 | 10 | 43 | 43* |
| умеренная гиперемия + единичные эксфолиации | 20 | 40 | 32 | 32 |
| Субъективные признаки: зуд: | | | | |
| отсутствует | 4 | 8 | 2 | 2 |
| умеренный | 35 | 70 | 41 | 41* |
| интенсивный | 11 | 22 | 57 | 57 |
| жжение: | | | | |
| отсутствует | 21 | 42 | 5 | 5 |
| умеренное | 19 | 38 | 57 | 57* |
| интенсивное | 10 | 20 | 38 | 38* |

Примечание. * — значение для критерия Манна — Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 3 Изменения, выявленные со стороны кишечника у женщин с ХРВВК

| Изменения | ХРВВК+КДК n = 50 | | ХРВВК n = 100 | |
|-------------------------------------|---------------------|----|------------------|-----|
| | абс. | % | абс. | % |
| Аппетит: | | | | |
| нормальный | 34 | 68 | 97 | 97 |
| сниженный | 16 | 32 | 3 | 3* |
| Флатуленция | 37 | 74 | 51 | 51* |
| Абдоминальный дискомфорт, метеоризм | 34 | 68 | 47 | 47* |
| Характер стула: | | | | |
| оформленный 1 раз в сутки | — | — | 69 | 69* |
| запоры от 2 до 5 дней | 24 | 48 | 28 | 28* |
| кашицеобразный 2—3 раза в сутки | 26 | 52 | 3 | 3* |

Примечание. * — χ^2 -критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p \leq 0,05$).

ли идентичны: *C. albicans* — у 33 (66%) пациенток, *C. krusei* — у 8 (16%), *C. glabrata* — у 2 (4%).

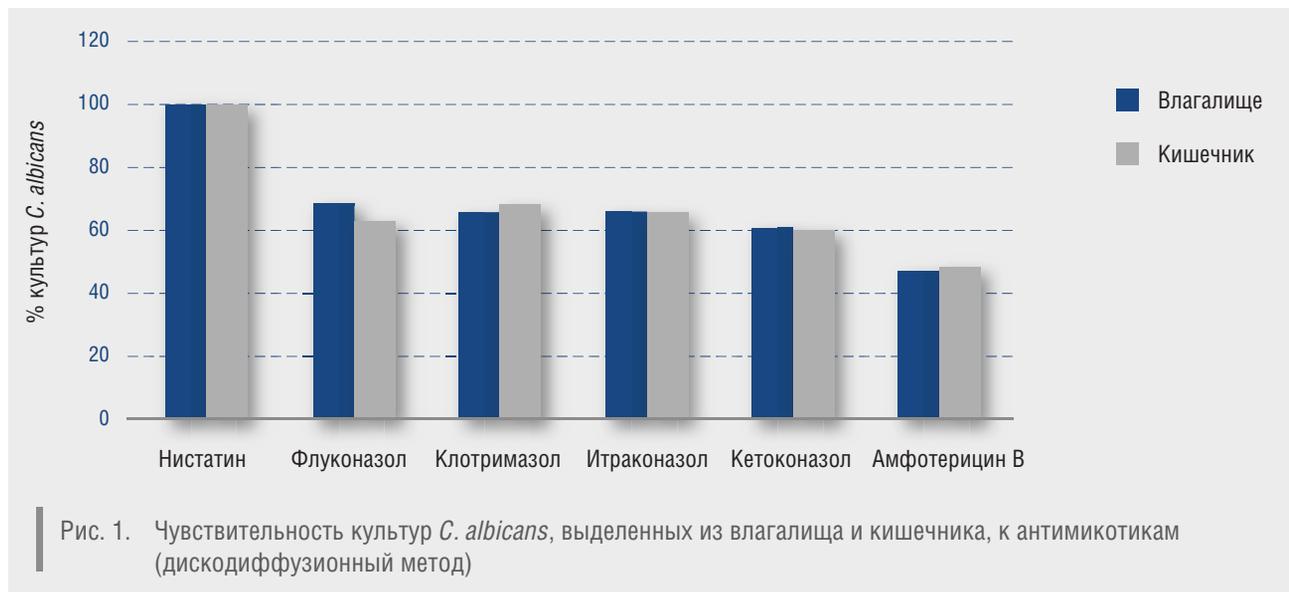
У трех пациенток установлено сочетание *C. albicans* (влагалище) + *C. krusei* (кишечник), у двух — *C. krusei* (влагалище) + *C. albicans* (кишечник), у одной — *C. albicans* (влагалище) + *C. tropicalis* (кишечник), у одной — *C. albicans* (влагалище) + *C. glabrata* (кишечник).

Исследование чувствительности к антимикотикам культур *Candida spp.*, выделенных у пациенток 1-й группы из влагалища, показало, что 100% культур *C. albicans* были чувствительны к нистатину, 68,4% —

к флуконазолу, 65,8% — к клотримазолу и итраконазолу, 60,5% — к кетоконазолу, 47,4% — к амфотерицину В.

Исследование чувствительности к антимикотикам культур *Candida spp.*, выделенных у пациенток 1-й группы из кишечника, показало, что 100% культур *C. albicans* были чувствительны к нистатину, 68,6% — к клотримазолу, 65,7% — к итраконазолу, 62,9% — к флуконазолу, 60% — к кетоконазолу, 48,6% — к амфотерицину (рис. 1).

Все 10 культур *C. krusei*, выделенных из влагалища у женщин 1-й группы, были чувствительны к нистатину



и резистентны к флуконазолу. 7 культур *C. krusei* были чувствительны к клотримазолу, 5 — к кетоконазолу, 4 — к итраконазолу, 2 — к амфотерицину В. Одна культура *C. glabrata* была резистентна к флуконазолу, вторая — к флуконазолу, клотримазолу и афотерицину В (рис. 2).

Одиннадцать культур *C. krusei*, выделенных из кишечника у пациенток 1-й группы, были чувствительны к нистатину и резистентны к флуконазолу, 6 культур были чувствительны к клотримазолу, 3 — к итраконазолу, 5 — к кетоконазолу (см. рис. 2).

Культура *C. tropicalis* была чувствительна к нистатину, клотримазолу, кетоконазолу. Одна культура

C. glabrata была резистентна к флуконазолу и кетоконазолу, вторая — к флуконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, третья — флуконазолу, кетоконазолу, амфотерицину В.

Анализ данных, приведенных на рис. 1 и 2, дает основание утверждать, что чувствительность грибов *Candida* — как *C. albicans*, так и *C. non-albicans*, выделенных из двух локусов — влагалища и кишечника, практически одинакова, что дает возможность практическому врачу назначать при необходимости для санации обоих локусов один противогрибковый препарат.

Культуры грибов, выделенные из влагалища женщин 2-й группы, были представлены:

C. albicans — у 82 (82%) из 100 пациенток, *C. krusei* — у 7 (7%), *C. glabrata* — у 11 (11%). В табл. 4 приведены результаты изучения чувствительности грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища у пациенток 2-й группы.

Согласно результатам наших исследований, все культуры грибов *Candida spp.*, выделенных от женщин с ХРВБК обеих групп, обладали наиболее высокой чувствительностью к антибиотику полиенового ряда — нистатину.

В настоящее время в нашем арсенале есть еще один препарат полиенового ряда — натамицин, который, согласно Федеральным рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2013 г., рекомендован для лечения ВБК.

В результате сравнительного анализа минимальных концентраций нистатина и натамицина, ингибирующих рост грибов *Candida* (табл. 5—7), мы установили, что большинство культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища (65%) и кишечника (80%), обладает наибольшей чувствительностью к наиболее низким концентрациям натамицина и 94 и 94%, соответственно, — к высоким концентрациям нистатина.

Результаты микробиологических исследований позволили нам выбрать в качестве этиотропного препарата натамицин как для лечения рецидивов ХРВБК, так и для долгосрочной поддерживающей терапии.

После курса терапии рецидива ХРВБК клиническое выздоровление наступило у всех (100%) пациенток обеих групп. Культуральное исследование про-

Таблица 4

 Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища женщин 2-й группы, к антимикотикам (абс./%)

| <i>Candida spp.</i> | Нистатин | Флуконазол | Клотримазол | Итраконазол | Кетоконазол | Амфотерицин |
|---------------------|----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>C. albicans</i> | 82/100 | 54/65,9 | 63/76,8 | 51/62,2 | 49/59,8 | 47/57,3 |
| <i>C. krusei</i> | 7/100 | 0 | 6/85,7 | 2/28,6 | 2/28,6 | 6/85,7 |
| <i>C. glabrata</i> | 11/100 | 0 | 9/81,8 | 4/36,7 | 4/36,7 | 4/36,7 |

Таблица 5

 Минимальная концентрация нистатина (нис.) и натамицина (нат.), ингибирующая рост грибов рода *Candida spp.*, выделенных из влагалища женщин 1-й группы

| Культура <i>Candida spp.</i> (число культур) | Разведение препарата, мг/мл | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. |
| <i>C. albicans</i> (38) | 22 | — | 13 | — | 1 | 6 | 2 | 16 | 1 | 14 | — | 2 |
| <i>C. krusei</i> (10) | 10 | — | — | — | — | 5 | — | 3 | — | 1 | — | 1 |
| <i>C. glabrata</i> (2) | 1 | — | 1 | — | — | 1 | — | 1 | — | — | — | — |

Таблица 6

 Минимальная концентрация нистатина (нис.) и натамицина (нат.), ингибирующая рост грибов рода *Candida spp.*, выделенных из кишечника женщин 1-й группы

| Культура <i>Candida spp.</i> (число культур) | Разведение препарата, мг/мл | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. |
| <i>C. albicans</i> (35) | 23 | — | 9 | — | 1 | 8 | 2 | 18 | — | 8 | — | 1 |
| <i>C. krusei</i> (11) | 9 | — | 2 | — | — | 6 | — | 5 | — | — | — | — |
| <i>C. glabrata</i> (3) | 1 | — | 2 | — | — | 1 | — | 2 | — | — | — | — |
| <i>C. tropicalis</i> (1) | — | — | 1 | — | — | — | — | — | — | 1 | — | — |

Таблица 7

Минимальная концентрация нистатина (нис.) и натамицина (нат.), ингибирующая рост грибов рода *Candida spp.*, выделенных из влагалища женщин 2-й группы

| Культура <i>Candida spp.</i> (количество культур) | Разведение препарата, мг/мл | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. | нис. | нат. |
| <i>C. albicans</i> (82) | 37 | — | 40 | — | 5 | 4 | — | 41 | — | 22 | — | 15 |
| <i>C. krusei</i> (7) | 6 | — | 1 | — | — | 2 | — | 3 | — | 2 | — | — |
| <i>C. glabrata</i> (11) | 8 | — | 3 | — | — | 1 | — | 8 | — | 2 | — | — |

Таблица 8

Эффективность поддерживающей терапии при ХРВБК у женщин

| | 1-я группа натамицин (<i>n</i> = 50) | 2а подгруппа натамицин (<i>n</i> = 50) | 2б подгруппа флуконазол (<i>n</i> = 25) | 2в подгруппа клотримазол (<i>n</i> = 25) | $\bar{\sigma}$ 1, 2а — 2б | $\bar{\sigma}$ 1, 2а — 2в |
|----------------------|---|---|--|---|------------------------------|------------------------------|
| Доля излеченности | 0,98 | 0,98 | 0,76 | 0,8 | 0,008 | 0,024 |

водилось через 10 дней после окончания терапии. По его результатам у 86% пациенток рост грибов во влагалище отсутствовал, у 24% женщин титр грибов рода *Candida* из влагалища составил менее 10^3 КОЕ/мл. По результатам культурального исследования материала из кишечника пациенток 1-й группы, получавших помимо влагалищных свечей натамицина еще и перорально кишечно-растворимые таблетки натамицина, роста грибов не было у 100% пациенток.

После курса поддерживающей терапии натамицином рецидив ХРВБК развился у 1 женщины 1-й группы и у 1 женщины 2а подгруппы, что было обусловлено несоблюдением режима введения препарата. Эффективность поддерживающей терапии натамицином составила 98%.

После курса поддерживающей терапии у 6 пациенток, получавших флуконазол перорально, и 5 пациенток, получавших клотримазол интравагинально, развилась клиническая картина рецидива ХРВБК, а титр грибов во влагалище составил $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Лечение натамицином по сравнению с лечением флуконазолом ($p = 0,008$) и клотримазолом ($p = 0,024$) оказалось более эффективным (табл. 8).

Таким образом, при сочетанном кандидозном поражении влагалища и кишечника у женщин с ХРВБК в микробиоте обоих локусов преобладают грибы *C. albicans*, соответственно: 76% — во влагалище, 70% — в кишечнике, на долю видов *C. non-albicans*

приходится: во влагалище — 24%, в кишечнике — 30%. У 86% пациенток культуры грибов рода *Candida*, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны.

По нашему мнению, при сборе анамнеза врач практической медицины должен детализировать возможные изменения у пациентки с ХРВБК со стороны кишечника. Полученные данные могут значительно облегчить патогенетическую диагностику, а следовательно, и оптимизировать подход к лечению рецидива ХРВБК.

Наши микробиологические исследования показали наиболее высокую чувствительность грибов рода *Candida (albicans и non-albicans)* к натамицину, что послужило основанием для назначения этого препарата для лечения рецидива ХРВБК у пациенток не только с поражением мочевого тракта (интравагинально), но и с сочетанием кандидоза влагалища с КДК (интравагинально и перорально), а также для поддерживающей шестимесячной терапии ХРВБК (интравагинально).

Эффективность предложенного нами подхода к лечению женщин с ХРВБК в сочетании с КДК составила: после основного курса терапии — 100%, после поддерживающего курса терапии — 98%. Предложенный подход к лечению пациенток с ХРВБК в сочетании с КДК может быть рекомендован для применения в практике дерматовенеролога и акушера-гинеколога. ■

Литература

- Gomberg M.A., Solov'ev A.M., Ljubopytova D.A. Urogenital'nyj kandidoz: jetiopatogenez, diagnostika i lechenie. *Medicinskij sovet*. 2008; 7—8: 19—25. [Гомберг М.А., Соловьев А.М., Любопытова Д.А. Урогенитальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика и лечение. Медицинский совет. 2008; 7—8: 19—25.]
- Mal'bahova E.T., Arzumanjan V.G., Komissarova L.M. Natamicin i preparaty azolovogo rjada: klinicheskaja i laboratornaja jeffektivnost' pri vul'vovaginal'nom kandidoze u neberemennyh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (3): 11—17. [Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (3): 11—17.]
- Kupert A.F. Kandidoznyj vul'vovaginit i beremennost'. *Irkutsk*. 2008; 144. [Куперт А.Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность. Иркутск. 2008; 144.]
- Bajramova G.R. Hronicheskij recidivirujushhij vul'vovaginal'nyj kandidoz: jetiopatogenez, diagnostika, lechenie. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007; 6 (3): 82—86. [Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика, лечение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (3): 82—86.]
- Prilepskaja V.N. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: principy diagnostiki i lechenija (v pomoshh' praktikujushhemu vrachu). *Farmateka*. 2010; 14: 25—30. [Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и лечения (в помощь практикующему врачу). Фарматека. 2010; (14): 25—30.]
- Prilepskaja V.N., Bajramova G.R. Vul'vovaginal'nyj kandidoz — sovremennye puti reshenija problemy. *Trudnyj pacient*. 2006; 9: 33—37. [Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы. Трудный пациент. 2006; (9): 33—37.]
- Mel'nichenko G.A., Kalashnikova M.F., Rashidova E.Ju. Jeffektivnost' preparata mikosist pri lechenii kandidoznogo vul'vovaginita u bol'nyh, stradajushhih saharnym diabetom. *Akusherstvo i ginekologija*. 2006; 3: 42—45. [Мельниченко Г.А., Калашникова М.Ф., Рашидова Е.Ю. Эффективность препарата микосист при лечении кандидозного вульвовагинита у больных, страдающих сахарным диабетом. Акушерство и гинекология. 2006; (3): 42—45.]
- Fadina Ju.P. Osobennosti kandidoza genitalij u zhenshin reproduktivnogo vozrasta, ispol'zujushhih gormonal'nuju kontracepciju: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. S-Pb. 2009: 49. [Фадина Ю.П. Особенности кандидоза гениталий у женщин репродуктивного возраста, использующих гормональную контрацепцию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. С-Пб. 2009: 49.]
- Tjutjunnik V.P., Karapetjan T.Je., Balushkina A.A. Sovremennye principy diagnostiki i terapii vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2010; 8 (19): 1186—1190. [Тютюнник В.П., Карапетян Т.Э., Балушкина А.А. Современные принципы диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза. Русский медицинский журнал. 2010; 8 (19): 1186—1190.]
- Lebedeva T.N. Patogenez allergii k Candida species (obzor). *Problemy medicinskoj mikologii*. 2004; 6 (1): 3—8. [Лебедева Т.Н. Патогенез аллергии к Candida species (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2004; 6 (1): 3—8.]
- Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: Metodicheskie ukazaniya Rospotrebnadzora. MUK 4.2.1890-04. [Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания Роспотребнадзора. МУК 4.2.1890-04.]
- Korenman I.M. Jekstrakcija v analize organicheskij veshhestv. M.: Himija, 1977: 200. [Коренман И.М. Экстракция в анализе органических веществ. М.: Химия, 1977: 200.]
- Clarke E.G. Isolation and Identification of Drugs. — L. a The pharm. Press 1971; 870.
- Kuznecova Ju.A., Kostyro Ja.A., Malova I.O., Karnouhova O.G., Kogan G.Ju. Sposob podgotovki mjagkih lekarstvennyh form, sodержashhih natamicin i nistatin, dlja opredelenija ih protivogribovogo dejstvi. *Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta*. 2013; 11: 244—249. [Кузнецова Ю.А., Костыро Я.А., Малова И.О., Карноухова О.Г., Коган Г.Ю. Способ подготовки мягких лекарственных форм, содержащих натамицин и нистатин, для определения их противогрибкового действия. Вестник Иркутского государственного технического университета. 2013; (11): 244—249.]
- Glanc S. Mediko-biologičeskaja statistika. M.: Praktika, 1999: 459. [Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999: 459.]

об авторах: ▶

И.О. Малова — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Иркутск

Ю.А. Кузнецова — аспирант кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Иркутск

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье