

Генитальный кандидоз с позиций клинициста

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
Г.Р. БАЙРАМОВА,
Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

В последнее десятилетие в связи с неуклонным ростом числа инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, отмечается четкая тенденция увеличения случаев генитального кандидоза. Все чаще внимание исследователей привлекает проблема хронического рецидивирующего течения вульвовагинального кандидоза (ВВК) (1, 2, 18).

Диагноз хронического рецидивирующего вагинального кандидоза (ХРВК) ставят в тех случаях, когда в течение одного года регистрируются 4 или более клинически выраженных случаев данного заболевания. Кроме того, показано, что у 50% женщин с ХРВК симптомы появляются вновь в интервале от нескольких дней до 3-х месяцев после успешного излечения эпизода ВК. Проведенные исследования показали, что чаще ХРВК страдают женщины в возрасте от 21 до 40 лет, т.е. наиболее трудоспособные, что свидетельствует о высокой социальной значимости данной проблемы.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida* – одноклеточные микроорганизмы величиной 6-10 мкм. Грибы рода *Candida* – диморфны, образуют бла-

стомицеты (клетки-почки) и псевдомицелий (нити удлинённых клеток). Бластомицеты ответственны за размножение грибка, а псевдомицелий определяет его способность к инвазии в эпителий. Следует отметить, что наиболее высокой патогенностью обладает *Candida albicans*, являющаяся в 75%-80% случаев возбудителем вульвовагинального кандидоза. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время при сохранении ведущей роли *C. albicans* отмечается четкая тенденция увеличения числа вспышек заболеваний, не связанных с *Candida albicans*. По данным литературы, на их долю приходится до 17-30% всех видов *Candida* (3, 4, 8).

Среди наиболее часто встречающихся видов, следует отметить *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Candida guilliermondii*, *Saccharomyces cerevisiae*. и др. Важно подчеркнуть, что среди видов, выделенных при ВВК, лидирует *C. glabrata*. Вульвовагинальный кандидоз, вызванный данным возбудителем, как правило, протекает в хронической рецидивирующей форме.

В 7-10% случаев, *C. glabrata* устойчива к препаратам азолового ряда, применяемым местно и системно, и часто проявляется при ВВК на

фоне сахарного диабета. Кроме того, виды вышеперечисленных возбудителей встречаются у некоторых этнических групп, в частности у африканской расы, а также у народов стран Средиземноморья и Ближнего Востока. Помимо этого, ХРВК, независимый от *Candida albicans*, можно предположить у пациенток, неоднократно применявших антимикотики азолового ряда (11).

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что рецидивы ВВК, как правило, вызываются одним штаммом гриба (7). Причину ХРВК склонны объяснять состоянием организма больной, в частности – особенностями защитной системы влагалища. Частые рецидивы заболевания могут наблюдаться при нарушении местных иммунных механизмов. Слизистая влагалища содержит большое количество эпителиальных и 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 кандидозе слизистых. Ряд авторов указывает на то, что возникновению рецидивов могут способствовать особые штаммы *Candida albicans*, склонные к персистенции (16, 19). Данные Fidel P. J. Jr. и соавт. (15) свидетельствуют о том, что частые рецидивы могут быть обусловлены нарушениями локального иммунитета слизистой оболочки влагалища, в частности – хронический рецидивирующий

Данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время при сохранении ведущей роли *C. albicans* отмечается четкая тенденция увеличения числа вспышек заболеваний, не связанных с *Candida albicans*. На их долю приходится до 17-30% всех видов *Candida*.

кандидоз как синдром, развивается на фоне дефектов иммунной системы и профиля сенсibilизации к антигенам грибов (17). Возбудителем указанного синдрома является *Candida albicans* как наиболее патогенный вид гриба. Известно, что предрасполагающим фактором, приводящим к рецидивированию заболевания, можно также считать уменьшение количества влагалищного экссудата. Это способствует колонизации влагалища грибами. Вместе с тем рядом исследователей показано, что частая смена антимикотических средств, порой недостаточная их доза, применение препаратов без определения вида возбудителя также обуславливает хронизацию процесса (17, 20).

Следует отметить, что крайне редко удается выявить одну причину, приводящую к стойкому рецидиву патологического процесса. Как правило, это сочетание нескольких предрасполагающих факторов: сахарный диабет, патология щитовидной железы, применение иммуносупрессоров, гормональных препаратов, присоединение заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, генетически – детерминированные иммунные состояния и т.д. Кроме того, показано, что бесконтрольное и длительное применение антибиотиков широкого спектра также может способствовать развитию кандидозной инфекции (14).

Существуют различные классификации ВВК. Принято выделять: острый, хронический кандидозный вульвовагинит и кандидоносительство. Хронический рецидивирующий кандидоз (ХРВК) подразделяют на первичный (идиопатический) и вторичный. При первичном ХРВК изначальная резистентность к *C. albicans* как причина данной формы заболевания наблюдается редко. Вопрос, является ли первичный ХРВК истинным рецидивом или реинфекцией, к настоящему моменту остается спорным. Вторичный ХРВК может развиваться как под воздействием эндогенных (сахарный диабет, многократное применение антибиотиков, иммунодефицит),

так и экзогенных (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) факторов. Важную роль в развитии вторичного ХРВК играет сексуальное поведение: орально-генитальные контакты, высокая частота половых контактов.

Ряд авторов (12) выделяет неосложненный (острый ВВК) и осложненный ВВК, на фоне экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, иммуносупрессия и др.), а также ВВК, не связанный с *Candida albicans*.

Следует отметить, что существует два основных механизма возникновения хронического рецидивирующего кандидоза – реинфекция влагалища и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя. Исследования, проведенные в настоящее время, опровергают теорию возможности реинфекции влагалища *Candida* из желудочно-кишечного тракта или других источников, например, эндометрия. Показано, что у 25-50% женщин с ХРВК получены отрицательные результаты культурально-исследования на протяжении 4-6 недель, что не согласуется с предположением о реинфекции влагалища штаммами дрожжеподобных грибов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Получены также данные о том, что эндометрий не может служить резервуаром инфекции *Candida*. Однако другие исследователи опровергают эту точку зрения.

Клиническая картина кандидозного вульвовагинита весьма типична и характеризуется обильными творожистыми или белыми выделениями из половых путей, зудом, жжением, которые усиливаются перед менструацией или после согревания. Пациентов беспокоят также болезненные ощущения в половых органах, усиливающиеся при мочеиспускании или во время полового акта. Кроме того, процесс может распространяться и на перианальную область, а также на внутреннюю поверхность бедер. При осмотре наблюдается отек и

гиперемия слизистой половых органов, белые налеты на вульве и слизистой влагалища. Клиническая картина при ХРВК характеризуется меньшей распространенностью поражений, не столь интенсивной гиперемией и отеком, влагалищные выделения не обильны, или могут совсем отсутствовать.

Определенное значение в диагно-

Вопрос, является ли первичный ХРВК истинным рецидивом или реинфекцией, к настоящему моменту остается спорным. Вторичный ХРВК может развиваться как под воздействием эндогенных (сахарный диабет, многократное применение антибиотиков, иммунодефицит), так и экзогенных (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) факторов. Важную роль в развитии вторичного ХРВК, играет сексуальное поведение: орально-генитальные контакты, высокая частота половых контактов.

стике ВК принадлежит расширенной кольпоскопии, которая позволяет оценить состояние эпителия шейки матки и влагалища, выявить патологический очаг, дифференцировать доброкачественные изменения от предопухотворительных в отношении малигнизации, выбрать наиболее измененный участок экзоцервикса для прицельной биопсии. Кроме того, данный метод позволяет не только правильно поставить диагноз, но и определить эффективную схему последующего лечения.

Критериями оценки состояния экзоцервикса при кольпоскопии является наличие того или иного типа эпителия, состояние сосудов шейки матки и их рисунок, его цвет и поверхность, характер стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, реакция на пробу с уксусной кислотой и пробу Шиллера.

При кольпоскопическом исследовании при ВК выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса:



наблюдается отек шейки матки, ткань экзоцервикса становится рыхлой, с легко кровоточащими сосудами, которые нередко могут быть увеличенными. При пробе Шиллера наблюдаются мелкоочечные вкрапления в виде «манной крупы», часто с выраженным сосудистым рисунком, также могут проявляться «немые» йоднегативные участки. Кроме того, при данном методе исследования представляется возможным диагностировать субъективно бессимптомные формы вульвовагинального кандидоза. Вместе с тем кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания.

Несомненно и то, что кольпоскопическая картина шейки матки и влагалища может зависеть не только от характера возбудителя, но и от стадии менструального цикла, гормональной насыщенности организма, этапа воспалительного процесса, возраста пациентки и т.д. Совокупность всех перечисленных признаков и определяет особенности клинического течения воспаления.

Следует подчеркнуть, что изменения шейки матки на фоне воспалительной реакции, обусловленной, в частности, кандидозной инфекцией, могут привести в затруднение морфолога. Это объясняется морфологической схожестью картин воспаления и цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. В связи с этим целесообразно проведение на I этапе

противовоспалительной терапии (в частности – терапии, направленной на лечение ВВК). После получения отрицательных клинических и лабораторных методов исследования, на II этапе, при подозрении на патологию шейки матки – проведение цитологического и/или гистологического методов исследования для получения более достоверных результатов.

Наряду с клиническими признаками, при постановке диагноза ВК важное значение приобретает микробиологический анализ. В настоящее время многие авторы сходятся во мнении о необходимости комплексной оценки результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого (1, 5).

Перед назначением терапии при ХРВК необходимо провести оценку микробиоценоза влагалища с идентификацией вида *Candida* и определение его чувствительности к антимикотикам. Нередко ВВК протекает как полиэтиологический воспалительный процесс, когда грибы являются его участниками наряду с другими возбудителями (хламидиями, уреаплазмами, аэробными и анаэробными условно-патогенными микроорганизмами и др.). Проведение дополнительных методов исследования и выявление сопутствующих заболеваний может помочь в выборе оптимальной терапии. Учитывая возможность атипичных проявлений кандидозной инфекции, следует проводить дифференциальную диагностику с различными как инфекционными,

так и неинфекционными заболеваниями вульвы (краурозом, склеродермией, вульводинией и др.).

Терапия ХРВК является сложной с клинической точки зрения проблемой. Основными ее принципами являются: лечение фунгицидными препаратами эпизода ВВК с последующей профилактикой (с целью предотвращения рецидивов заболевания).

Осложненное течение ВК, при котором данное заболевание, как было сказано выше, носит хронический рецидивирующий характер, протекающее нередко на фоне сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний и др., плохо поддается терапии и требует удлинения курса препаратами как локального, так и системного действия. Как правило, время лечения увеличивается вдвое, в частности, локальная терапия препаратами полиенового ряда (Пимафуцин, Нистатин), имидазолового ряда (Ливарол, Клотримазол, Микогал, Гино-певарил, Гино-травоген и др.) проводится в течение 14 и более дней.

До настоящего времени не выработано единой и наиболее эффективной схемы лечения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (13, 21).

Широкое применение в клинической практике лечения ХРВК нашли препараты триазолового ряда (Флуконазол, Итраконазол). Схемы терапии ХРВК препаратом Флуконазол различны, некоторые авторы рекомендуют применение Флуконазола по следующим схемам: проведение основного курса терапии: по 150 мг однократно, через 72 часа повторный прием препарата в дозе 150 мг (10); по 50 мг в сутки в течение 14 дней или по 150 мг 1 раз в 3 дня – всего 3 приема.

С целью предотвращения рецидивов заболевания, поддерживающая терапия складывается следующим образом: по 150 мг с интервалом от 1-ой недели до 1-го месяца, или по 100 мг однократно 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Ряд авторов (8) рекомендуют применение препа-

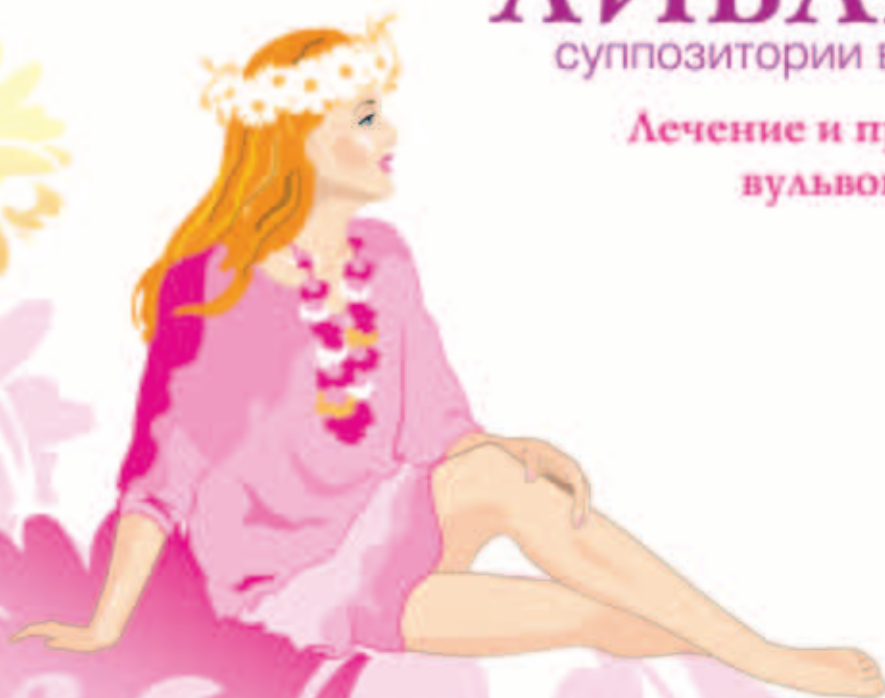
Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом ХРВК по данным клинко-лабораторных методов исследования, назначали вагинальные суппозитории Ливарол, содержащие 400 мг кетоконазола в сочетании с пероральным приемом препарата дифлюкана (Флуконазол). Схема применения: дифлюкан (Флуконазол) в дозе 150 мг *per os* однократно в сочетании с препаратом Ливарол (кетоконазол) по 1-му суппозиторию ежедневно, интравагинально на ночь в течение 10 дней. В последующем антирецидивная терапия заключалась в назначении препарата Ливарол по 1-му суппозиторию вагинальному на ночь в течение 5 дней перед менструацией в течение 6 месяцев.



ЛИВАРОЛ®

суппозитории вагинальные

Лечение и профилактика
вульвовагинального
кандидоза



В гармонии с собой...

- Широкий спектр фунгицидного действия:
Candida albicans + *non albicans*
- Активность в отношении стафилококков
и стрептококков
- Отсутствие резистентных штаммов
возбудителей
- Сохранение нормальной микрофлоры
- Полезное действие основано:
отсутствие сильной влажности и уменьшение отека тканей,
быстрое купирование клинической симптоматики
- Хорошая переносимость и отсутствие
влияния на другие органы и системы



ИЗЕКФАРМ

www.lizhpharm.ru

рата Флуконазол в режиме пульс-терапии: по 150 мг 1 раз в неделю в течение 1-3-х месяцев.

Одним из препаратов, который также широко используется в лечении ХРВК, является Итраконазол. Препарат относится к производным триазолового ряда и обладает фунгицидной активностью в отношении многих возбудителей ВВК: *C. albicans*, *C. glabrata* и др.

Итраконазол применяется по 200 мг в день после еды в течение 3 дней.

С целью предотвращения рецидивов заболевания при ХРВК рекомендовано применение препарата по 200 мг в первый день менструации в течение 6 менструальных циклов.

Некоторые авторы рекомендуют комбинированную терапию ХРВК системными и местными антимикотиками. Нами было проведено исследование комбинированного применения препарата кетоконазол (Ливарол) – вагинальные суппозитории производства ОАО «Нижфарм», в сочетании с препаратом Флуконазол в дозе 150 мг у пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

В исследование были включены 30 женщин в возрасте 18-50 лет (средний возраст $27,1 \pm 1,1$ года) с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в стадии обострения – с клиническими проявлениями и микробиологической верификацией диагноза.

Все штаммы грибов, выделенные

при первичном исследовании, а также штаммы, выделенные из вагинального отделяемого в случае неэффективного лечения, тестировали на чувствительность к антимикотикам. Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом ХРВК по данным клинико-лабораторных методов исследования, назначали вагинальные суппозитории Ливарол, содержащие 400 мг кетоконазола в сочетании с пероральным приемом препарата дифлюкан (Флуконазол). Схема применения: дифлюкан (Флуконазол) в дозе 150 мг *per os* однократно в сочетании с препаратом Ливарол (кетоконазол) по 1-му суппозиторию ежедневно, интравагинально, на ночь в течение 10 дней. В последующем антирецидивная терапия заключалась в назначении препарата Ливарол по 1-му суппозиторию вагинальному на ночь в течение 5 дней перед менструацией в течение 6 месяцев.

Клинико-микробиологическую эффективность оценивали через 12-15 дней и 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии.

Большинство пациенток – 93,3%, предъявляли жалобы на зуд во влагалище и в области наружных половых органов, выделения из половых путей отмечали 56,7% пациенток, жжение в области наружных половых органов – 46,7%; дизурические расстройства – 43,3% пациенток.

При расширенной кольпоскопии у всех пациенток были выявлены признаки экзоцервицита. Микробиологическое исследование показало, что у 23 женщин (76,7%)

диагностирован классический вариант ВВК, у 7 (23,3%) – сочетанная форма бактериального вагиноза (БВ) и ВВК. При идентификации дрожжеподобных грибов было установлено, что они были представлены двумя родами: *Candida* и *Saccharomyces*. У всех женщин дрожжеподобные грибы выделены в монокультуре. Всего выделено 30 штаммов грибов: 25 штаммов (83,3%) – *Candida albicans*, 3 штамма (10%) – *Saccharomyces cerevisiae* и 2 штамма (6,7%) – *Candida glabrata*.

Тестирование грибов, выделенных при первичном исследовании, на чувствительность к антимикотикам показало, что большинство штаммов (29 из 30 или 96,7%) были чувствительны к кетоконазолу – активной составляющей препаратов Ливарол и Флуконазол.

Через 12-15 дней от начала терапии, клинические симптомы, характерные для ВВК, и явления экзоцервицита при расширенной кольпоскопии отсутствовали у 29 (96,7%) пациенток. У одной пациентки отмечались незначительные клинические симптомы заболевания. При микробиологическом исследовании установлено, что элиминация дрожжеподобных грибов из вагинального отделяемого достигнута у 29 женщин (96,7%). У одной пациентки (3,3%) повторно выделены *Candida albicans* в небольшом количестве (10^3 КОЕ/мл). При этом, *Candida albicans* были обнаружены только при культуральном исследовании, а вагинальный мазок при микроскопии соответствовал критериям нормы. Выделенный штамм повторно тестирован на чувствительность к антимикотикам. Установлено, что штамм *Candida albicans*, как и при первичном исследовании, был чувствителен ко всем изученным препаратам. В то же время обращает на себя внимание случай положительного исхода лечения ВВК, ассоциированного со штаммом *Candida albicans*, исходно имевшего множественную устойчивость, в том числе – к кетоконазолу и Флуконазолу. По-видимому, факт элиминации *Candida albicans* в данном случае является подтверж-

Учитывая, что доля *Candida albicans* в структуре возбудителей ВВК составила 83,3% при почти 100% чувствительности к кетоконазолу (Ливаролу) и Флуконазолу и элиминации возбудителя после лечения, очевидна целесообразность комбинированной терапии в лечении ХРВК.

Использование препарата Ливарол (кетоконазол) с противорецидивной целью в течение 6 месяцев показало высокую его эффективность. Эффективность терапии через 6 месяцев от ее начала составила 96,6%. Отдаленные результаты через 7-12 месяцев от начала терапии показали также достаточно высокую эффективность лечения, которая составила 89,3%.

дением мысли о том, что сведения об устойчивости *in vitro* не всегда соответствуют клинической неэффективности лечения. Таким образом, клинико-микробиологическая эффективность лечения эпизода рецидивирующего ВВК на I этапе составила 96,7%. Пациентка, у которой на I этапе лечения не удалось достичь полной элиминации возбудителя, была исключена из исследования.

При контрольном клинико-микробиологическом исследовании через 3 месяца от начала терапии не выявлено рецидива заболевания ни в одном случае. Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев от начала терапии показало, что рецидив заболевания отмечен у одной из 29 (3,4%) пациенток. При детальном опросе было выявлено, что клинические проявления заболевания ВВК пациентка отмечает после перенесенного ОРВИ.

Контрольное клинико-микробиологическое исследование через 12 месяцев от начала терапии выявило рецидив заболевания у 2-х пациенток. Обе пациентки связывают возобновление клинических проявлений заболевания с приемом антибактериальных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний: в одном случае перенесенного бронхита, в другом – обострения

цистита.

Таким образом, отдаленные результаты через 6-12 месяцев от начала терапии ХРВК свидетельствуют о рецидиве заболевания ВВК у 4-х женщин (13,8%). Идентификация возбудителей рецидива заболевания показала, что все штаммы, как и при первичном исследовании, относились к *Candida albicans*, и все 4 штамма были чувствительны ко всем изученным препаратам.

В процессе изучения терапевтической эффективности оценивалась безопасность и переносимость препарата на основе регистрации нежелательных явлений. Побочные реакции в виде легкой тошноты и жжения в области вульвы и влагалища были отмечены у 2-х пациенток, что не потребовало отмены препарата и назначения дополнительной терапии.


Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование показало, что эффективность комбинированной терапии препаратом Ливарол в сочетании с Флуконазолом (дифлюканом) при лечении ХРВК составила 96,7%. Учитывая, что доля *Candida albicans* в составе возбудителей ВВК составила 83,3% при почти 100%-ной чувствительности к кетоконазолу (Ливаролу) и Флуконазолу и элиминации возбудителя после лечения,

очевидна целесообразность комбинированной терапии в лечении ХРВК.

Использование препарата Ливарол (кетоконазол) с противорецидивной целью в течение 6 месяцев показало высокую его эффективность. Эффективность терапии через 6 месяцев от ее начала составила 96,6%. Отдаленные результаты через 7-12 месяцев от начала терапии показали достаточно высокую эффективность лечения, которая составила 89,3%.

Данные исследования позволяют рекомендовать комбинированную терапию препаратами Ливарол в сочетании с Флуконазолом (дифлюканом) при лечении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с последующим назначением препарата Ливарол с противорецидивной целью.

При хроническом рецидивирующем ВВК целесообразно проведение клинико-микробиологического контроля в течение 3-х последовательных менструальных циклов (после менструации).

Следует отметить, что назначение зубиотиков на втором этапе терапии кандидозной инфекции является нецелесообразным. Их применение должно быть обоснованным и индивидуальным в каждом конкретном случае. 

Список литературы:

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза // Вест. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 2000. – № 1. – С.106–109.
2. Кисина В.И. Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: патогенез, терапия, профилактика // Гинекология – 2003; – 5 (5). – С. 185-187.
3. Маликов В.Е., Жарикова Н.Е., Романовская Т.А., Рассказова Д.Н. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам // Контрацепция и здоровье женщины. – 2002 – № 1. – С.9-16.
4. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути ее решения // Акушерство и гинекология. – 2005, – № 6. – С.51-55.
5. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вагинальный кандидоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, принципы терапии // Контрацепция и здоровье женщины. – 2002. – №1. – С. 3-8.
6. Роджерс К.А., Бердалл А.Дж. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения // Инфекции, передаваемые половым путем – 2000 – № 3. – С. 22-27.
7. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции // Руководство для врачей. М. – ООО «Бином-пресс», – 2003. – 440с.
8. Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жариков Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. Национальная академия микологии – 2001; (4): 1-4.
9. Сметник В.П., Марченко Л.А., Чернуха Г.Е. Опыт применения микофлюкана (Флуконазола) для лечения кандидозного вульвовагинита // Лечащий врач. – 2004, – №2. – С. 73-74.
10. CDC-руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем. 2002 Ассоциация по борьбе с ИППП. САНАМ. 2002; 69-71.
11. Тихомиров А.Л. Основные принципы лечения кандидозного вульвовагинита // Consilium medicum – 2006 – том 8 – № 6. – С. 58-62.
12. Уилсон П. Гинекологические заболевания – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 304 с.
13. Borisov I., Kolarov G., Bobcheva S., Ivanova A. Treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidosis with fluconazole Akush Ginekol (Sofia). 2005; 44 Suppl 2:17-20.
14. Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E., Koutsky L.A., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. // Obstet Gynecol. – 1998; – 92: 757-765.
15. Fidel P. J. Jr., Sobel J. D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev. – 1996; 9; – 335-48.
16. Letterio J.J., Lehrbecher T., Pollack G., Walsh T.J., Chonock S.J./Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor b // Infection and immunity. – 2001. – V69, № 8. – P.5115-1520.
17. Nyirjesy P., Peyton C., Weits M.V., Mathew L., Culhane J.F. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. // Obstet Gynecol. – 2006, Nov; – 108 (5): 1185-91.
18. Retzer DR Chronic vulvovaginal candidosis. // N Engl J Med. 2004 Dec 9; 351 (24): 2554-6.
19. Sobel J.D., Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. // Clin Microbiol. – 1998; 34.
20. Sobel J., Faro S., Forse R. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations // Am.J.Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P. 203-21.
21. Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis: an overview of traditional and alternative therapies. // Adv Nurse Pract. – 2005 May; 13 (5); 24-9.