

Клинико-микробиологическая характеристика оценки эффективности бутаконазола в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии

Кажина М.В., Чигарева Л.Ф., Калейчик Ю.И., Уколова А.М.,
Коваленко Л.В., Некрашевич Т.В., Горбач И.И.,
Позняк Н.Ч., Давидович И.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь;
ГУ «Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»,
Гродно, Беларусь

КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ БУТОКОНАЗОЛУ В ТЕРАПІЇ ВУЛЬВОВАГІНІТІВ КАНДИДОЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Кажина М.В., Чигарева Л.Ф., Калейчик Ю.И., Уколова А.М., Коваленко Л.В. Некрашевич Т.В., Горбач И.И., Позняк Н.Ч., Давидович И.А.

Досліджено ефективність і безпеку використання препарату «Гінофорт» (крему пролонгованої дії для інтравагінального введення з 2 % бутаконазолом) при терапії урогенітального кандидозу. На підставі результатів терапії 21 пацієнтки з урогенітальним кандидозом показано високу клінічну та мікробіологічну ефективність бутаконазолу. Звернуто увагу на той факт, що бутаконазол має широкий спектр дії і ефективно діє на умовно-патогенні мікроорганізми, активація яких нерідко призводить до розвитку і підтримки стійкого та вираженого запального процесу. Зроблено висновок про те, що Гінофорт добре переноситься, зручний у використанні, є безпечним і високоефективним препаратом та може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BUTOKONAZOL EFFICIENCY ESTIMATION IN THERAPY OF CANDIDAL VULVOVAGINITIS

Kazhina M.V., Chigareva L.F., Kaleychik Yu.I., Ukolova A.M., Kovalenko L.V., Nekrahevich T.V., Gorbach I.I., Poznyak N.Ch., Davidovich I.A.

Efficiency and safety of application of medication «Gynofort» (cream of the prolonged action with 2 % Butoconazole for intravaginal introduction) at therapy of urogenital candidiasis have been investigated. On the basis of the results of therapy of 21 patients with urogenital candidiasis high clinical and microbiological efficiency of Butoconazole have been demonstrated. It has been noted that Butoconazole has the wide spectrum of action and effectively act on the opportunistic pathogenic microorganisms, the excessive activating of which quite often results in development and maintenance of stable and expressed inflammatory process. It may be inferred that Gynofort is well tolerated, comfortable in application, safe and high-efficiency medication and may be recommended for the wide use in clinical practice.

Последние годы продолжают характеризоваться ростом микозов вообще и их вульвовагинальной локализации – в частности. Микозы относятся к группе наиболее исследованных инфекций человека и животных, но несмотря на это остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

История микробиологической идентификации возбудителей микозов относится к середине XIX века. В 1839 г. Ю. Шенляйн открыл воз-

будителя фавуса (парша) – *Achorion schoenleinii*. В 1853 г. Ш. Робен открыл возбудителя «молочницы» (кандидоз слизистой оболочки ротовой полости у детей) и идентифицировал *Candida albicans*. Выдающийся ученый Р. Вирхов в 1954 г. объединил все известные на то время грибковые заболевания людей и животных в отдельную группу, назвав их микозами. Пионером микробиологической идентификации грибов считается Р. Сабуро, предложивший универ-

сальную питательную среду для роста грибов. Из известных на сегодняшний день 100 тыс. видов, не более 100 вызывают заболевания человека и животных.

Размножаются грибы спорами: споры → ростковая трубочка → нить (гифа, филамент).

В гифе могут образовываться поперечные перегородки – септы. Таким образом, формируется септированная гифа (у высших грибов). У низших грибов гифа остается несептированной. Далее гифы переплетаются, образуя мицелий.

Грибы бывают одноклеточными (дрожжи) и нитчатые (плесени). Все они – эукариоты (так же как и клетки животных, растений, простейших). Основным отличием эу- от прокариотов является строение ядра: клетки эукариотов диплоидны. По своей физиологии грибы – гетеротрофы, аэробы или факультативные анаэробы. Некоторые ферменты являются факторами патогенности, расщепляют сложные органические вещества, включая воск и синтетические полимеры, могут быть причиной микробиологической коррозии.

Систематика грибов включает 4 класса:

- *Phycomycetes* (водные);
- *Ascomycetes* (сумчатые);
- *Basidiomycetes* (базидиальные);
- *Deuteromycetes* (*Fungi imperfecti* – несовершенные грибы).

Большинство болезнетворных грибов относятся к дейтеромицетам.

В настоящее время основной вклад в клинику микозов человека вносит кандидоз. Кандиды – диморфные сумчатые грибы; *in vivo* – овальные почкующиеся дрожжевые клетки (3-5 мкм в диаметре) и псевдомицелий. В зависимости от типа роста колоний, ферментации углеводов, род *Candida* делится на отдельные виды:

- *C. albicans*;
- *C. tropicalis*;
- *C. parapsilosis*;
- *C. krusei* и др.

Кандиды являются представителями нормальной микрофлоры человека (*pH*-зависимые индигены). При нормоценозе слизистых бактериоскопически не определяются, культурально выделяются в количестве не более 10^3 - 10^4 КОЕ/мл, что при отсутствии клинических проявлений кандидоза считается допустимым. Клиницисты должны принимать во внимание характер биотопа, из которого выделяется тот или иной микроорганизм. По типу обсе-

менности все биотопы человека делятся на:

- «открытые» (кожа, вульва, нижняя треть влагалища, промежность, ротовая полость, конъюнктив и др.);
- «полуоткрытые» (верхняя треть влагалища, женская уретра);
- «закрытые» (брюшная полость, кровь, мозг, спинномозговой канал).

Отдельно следует рассматривать биотопы кожи и желудочно-кишечного тракта. В Табл. 1 представлены допустимые степени обсеменности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста (И.С. Сидорова и соавт., 2004).

Таблица 1 - Допустимая степень обсеменения вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
Микроаэрофильные бактерии	
<i>Laktobacillus spp.</i>	10^7 - 10^9
<i>G. vaginalis</i>	10^6
Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии	
<i>Laktobacillus spp.</i>	10^7 - 10^9
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^3 - 10^7
<i>Clostridium spp.</i>	до 10^4
<i>Propionibacterium spp.</i>	до 10^4
<i>Mobiluncus spp.</i>	до 10^4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	10^3 - 10^4
Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии	
<i>Bacteroides spp.</i>	10^3 - 10^4
<i>Prevotella spp.</i>	до 10^4
<i>Porphyromonas spp.</i>	до 10^3
<i>Fusobacterium spp.</i>	до 10^3
<i>Veilonella spp.</i>	до 10^3
Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии	
<i>Mycoplasma hominis</i>	10^3
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	10^3
<i>Mycoplasma fermentas</i>	до 10^3
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	10^4

Патогенность кандид связана с наличием у них полисахаридов, липидов, эндотоксина, плазмокоагулазы, гемолизина. Восходящая контаминация возможна посредством сперматозоидов и простейших.

Среди инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин наиболее часто встречается вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – 24-36 % инфекционных по-

ражений вульвы и влагалища. Распространенность этой патологии неуклонно растет во всем мире [7, 11]. Актуальность проблемы ВВК связана с чрезвычайно интенсивным ростом числа регистрируемых свежих случаев заболевания у женщин (рост на 200 % за 10 лет). В структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища ВВК занимает более 40 %. По данным экспертов ВОЗ, каждая третья женщина хотя бы раз в жизни перенесла эпизод вагинального кандидоза. Почти половина всех случаев ВВК регистрируются как рецидивы вследствие развития резистентности к терапии.

Причиной заболевания у 95 % больных ВВК являются грибы вида *Candida albicans* [11]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* обитают на коже и слизистых оболочках респираторного и желудочно-кишечного тракта, входят в состав нормальной микрофлоры. Заболевание возникает обычно в результате эндогенной инфекции. Переходу *Candida* в паразитическое состояние может способствовать:

- дисбактериоз, возникающий при назначении антибиотиков широкого спектра действия;
- снижение защитных сил организма при длительном назначении некоторых препаратов (кортикостероидов, иммунодепрессантов, контрацептивов);
- наличие тяжелых заболеваний (болезни крови, диабет и др.).

Существует мнение, что кандидоз относится к так наз. «техногенным» инфекциям, и прогресс производительных сил в области фармакологических технологий будет способствовать персистенции патогенных грибов. Факторы, способствующие такой персистенции многочисленны:

- естественные (изменение микроэкологии, типа питания, эволюция);
- искусственные (техногенные, ятрогенные) причины:
 - 1) резистентные штаммы грибов;
 - 2) микст-инфекции;
 - 3) беременность;
 - 4) иммунокомпрометированные пациенты, маргиналы;
 - 5) погрешности лечения (самолечение, нарушение схемы лечения, отсутствие адекватного контроля излеченности).

Доказательный уровень диагностики ВВК:

- клинические признаки и симптомы (жжение, зуд в области наружных половых органов, обильные «творожистые выделения из половых

путей, гиперемия слизистых);

- микроскопическое исследование влагалищных выделений (гифы, псевдогифы, мицелий, дрожжи и т.д.);

- культуральный (бактериологический) анализ.

Дифференциальная диагностика ВВК проводится с:

- бактериальным вагинозом;
- трихомониазом;
- генитальным герпесом;
- хламидийной инфекцией;
- гонореей;
- «кожными» заболеваниями вульвы:
 - 1) *Lichen sclerosus*;
 - 2) *Lichen ruber planus*,
 - 3) *Lichen ruber mucosae*,
 - 4) псориазом,
 - 5) различными формами экземы, – и даже с экстрамаммарной формой болезни Педжета и вульводинией.

Несмотря на широкий ассортимент фунгицидных и фунгистатических химиопрепаратов, проблема терапии ВВК остается актуальной. У 20-40 % женщин по разным, иногда неясным причинам заболевание резистентно к терапии, характеризуется хроническим течением с частыми рецидивированием [4, 9, 15]. В лечении ВВК используют как системные, так и местные интравагинальные антимикотические средства [5, 6, 12]. Преимуществом местных препаратов является то, что они практически не всасываются, создают высокую концентрацию антимикотиков на слизистой оболочке, минимизируя системное действие и снижая риск побочных реакций.

Учитывая распространенность и влияние данной патологии на качество жизни пациентов, гинекологи заинтересованы в появлении новых антимикотических препаратов, соответствующих более высоким терапевтическим стандартам: лекарственный препарат должен обладать высокой клинической эффективностью, безопасностью и комплаентностью. Использование новых лекарственных препаратов является вынужденной необходимостью сегодняшнего уровня развития медицины и менталитета врачей.

Одним из новых средств является бутконазол («Гинофорт», «Геден Рихтер», Венгрия). «Гинофорт» является новым антимикотическим средством местного действия из группы производных имидазола. В своем составе содер-

жит активное вещество – буютоконазола нитрат. «Гинофорт» представляет собой аппликатор, в котором находится 5 г 2-процентного вагинального крема. Лечение заключается в однократном применении содержимого одного аппликатора (5 г) интравагинально. Вагинальный крем представляет из себя эмульсию типа «вода в масле», что придает носителю буютоконазола уникальные биоадгезивные свойства. Благодаря этому при однократном интравагинальном применении крем находится на слизистой оболочке влагалища в течение 4-5 дней и непрерывно выделяет активное вещество. «Гинофорт» обладает не только фунгицидной, но и фунгистатичес-

кой активностью.

Активному внедрению препарата в лечебный процесс способствует так наз. «тест ожидаемого результата». Основными мотивациями для применения местных антимикотических препаратов являются:

- комплаентность;
- быстрый клинический эффект;
- длительная ремиссия;
- отсутствие патологического дисбиотического эффекта.

В отношении «Гинофорта», ожидаемый результат полностью отвечает мотивациям (Табл. 2).

Таблица 2 - Параметры зависимости полученных результатов от ожидаемых результатов

Ожидаемый результат (назначение «Гинофорта»)	Полученный результат (применение «Гинофорта»)
Короткий курс терапии	1 доза на курс лечения
Клиническая экспозиция	Клинический эффект (купирование симптомов) в среднем через 18 часов от момента введения препарата
Длительность ремиссии	Более 6 месяцев (при условии соблюдения правил «противогрибковой безопасности»*)
Отсутствие вытекания	Создание биоадгезивной пленки длительной экспозиции на слизистой влагалища
Половое партнерство в лечении	Отсутствие запрета на половую жизнь во время лечения
Отсутствие влияния препарата на индигенную флору	Создание анаэробных условий за счет использования инновационной системы «вода в масле» не мешает факультативным анаэробам <i>Lactobacillus spp.</i> тиражироваться в условиях действия препарата
Нормализация микробиоценоза влагалища	Создание биоадгезивной пленки препятствует адгезии патогенной микрофлоры на кольпоцителлии, а рост лактофлоры до диагностически значимых титров формирует колонизационную резистентность кольпобиотопа

* – Правила «противогрибковой безопасности»:

- диета со сниженным содержанием легкоусвояемых углеводов (глюкоза), консервированных продуктов со сроком годности более 3 суток;
- прием пре-, про-, эубиотиков **per os**;
- отказ от приема антибиотиков, антисептиков, КОКов, кортикостероидных препаратов.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения препарата «Гинофорт» – крема пролонгированного действия с 2 % буютоконазолом для интравагинального введения пациенткам с ВВК.

Дизайн исследования. Нами предпринята попытка проведения постмаркетинговых клинических испытаний препарата. На первом этапе выполнено техническое задание по протоколированию испытаний. Составленный протокол исследований содержал информацию о пациенте (анамнез), критерии включения и исключения. Доказательными клинико-лабораторными признаками считали:

- зуд и жжение;
- обильные «творожистые» выделения;

- микроскопию влагалищных мазков с определением дрожжей, мицелия;
- выделение кандид из посевов влагалищных выделений на селективные питательные среды.

Протокол клинических испытаний был представлен на рассмотрение этического комитета УО «Гродненский государственный медицинский университет», основные положения обсуждены и приняты единогласно. Пациентки, обращавшиеся за помощью с клиническими признаками кандидозного кольпита, подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство в соответствии со Ст. 3, 21, 22 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении». Согласно Ст. 7 того же закона пациент в доступной форме получал информацию о сво-

ем заболевания, необходимости обследования и лечения. Учитывая, что препарат зарегистрирован в Республике Беларусь и разрешен к применению, пациенты давали информированное согласие только на дополнительные методы обследования, применяемые по ходу действия препарата: бактериоскопия, бактериологическое исследование, дополнительные вагинальные осмотры для регистрации нахождения крема вагинально более чем на 5 сутки от момента введения. Всем пациенткам назначался «Гинофорт» в виде вагинального крема однократно при клиническом подтверждении диагноза. Бактериоскопические и бактериологические исследования проводились на базе Гродненского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Нами обследована 21 пациентка репродуктивного возраста (18–45 лет). Кандидозный вульвовагинит был подтвержден на основании данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного исследования. Достоверными клиническими признаками кандидозного вульвовагинита считали:

- зуд и жжение во влагалище;
- обильные «творожистые» выделения из половых путей;
- отёк и гиперемия слизистой влагалища.

Во время «нулевого» визита при констатировании клиники ВВК, пациенткам проводили забор материала из кольпобиотопа для выполнения бактериоскопического и бактериологического исследований. Одновременно вводили «Гинофорт»-крем однократно, интравагинально, глубоко в задний свод влагалища. Лабораторные исследования проводили трижды:

- до лечения;
- через 7 дней после аппликации;
- через 30 дней после терапии.

Десять пациенток пригласили для констатации наличия крема на слизистой влагалища на 5-7 день после аппликации.

Результаты и обсуждение. Длительность заболевания в среднем составляла 7-15 дней. При первичном осмотре все пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из влагалища, сопровождающиеся зудом, жжением, болью в области наружных половых органов, гиперемией и отеком слизистых оболочек влагалища. Все женщины (100 %) отмечали наличие обильных «творожистых» выделений из половых путей, сопровождавшихся жжением, болью в области наружных половых органов, гиперемией и оте-

ком слизистой оболочки влагалища и вульвы.

Наблюдались «творожистые» выделения:

- обильные – у 20 (95,2 %) пациенток;
- умеренные – у одной пациентки (4,8 %).

Боли были:

- интенсивными – у 19 (90,4 %) пациенток;
- умеренными - у одной (4,8 %);
- слабо выраженными – у одной пациентки (4,8 %).

На жжение в области влагалища и вульвы жаловались:

- на выраженное жжение – 20 (95,3 %) пациенток;
- на умеренное – одна пациентка (4,8 %).

Отмечены дизурические явления:

- сильно выраженные – у 17 (81 %) пациенток;
- умеренно выраженные – у двух (9,5 %);
- слабо выраженные – у двух (9,5 %) пациенток.

При влагалищном осмотре были диагностированы:

- гиперемия слизистых оболочек
 - 1) интенсивно выраженная – у 18 (85,7 %) пациенток;
 - 2) умеренная – у трёх (14,3 %);
- отёк:
 - 1) сильно выраженный – у 19 (90,4 %),
 - 2) умеренно выраженный – у одной (4,8 %),
 - 3) слабо выраженный – у одной пациентки (4,8 %).

Результаты бактериоскопического исследования кольпобиотопа представлены в Табл. 3.

Диагностика ВВК основывается на данных клинического исследования, бактериологического и бактериоскопического методов:

- при микроскопии мазков обнаружен мицелий и споры грибов в значительном количестве у 16 (76,2 %) женщин;
- при микробиологическом исследовании были выявлены:

- 1) грибы рода *Candida albicans* – у 21 пациентки (100 %);
- 2) дисбиотические нарушения – у семи (33,3 %) пациенток (Табл. 4).

Лейкоциты и эпителиальные клетки в значительном количестве присутствовали у 52,4 % больных (Табл. 3). Дополнительно определяли рост *Lactobacillus spp.* на селективных средах. Выявили прогрессивный рост лактобацилл в среднем количестве 10^7 - 10^8 КОЕ/мл. Данный факт расценен как дополнительный пробиоти-

Таблица 3 - Результаты микроскопического исследования влагалищного секрета (бактериоскопия) больных ВВК

До лечения		После лечения		
Лейкоциты (n =21)				
Абсолютное количество	Относительное количество			
	количество	%	количество	%
3 – 5 п/зр	4	19,0	3 п/зр 15	71,4
10-20 п/зр	10	47,5	5 п/зр 4	19,1
20 п/зр	4	19,0	0 2	9,5
>30 п/зр	3	14,3	-	-
ИТОГО	21	100	-	-
<i>M ± m</i>	18.4 ± 2,4		3.1 ± 0,03	
Эпителиальные клетки (n = 21)				
3 -5 п/зр	6 28.5%		5 п/зр 1	4.77%
10-15 п/зр	4 19.1%			
> 20 п/зр	11 52.4%		2 п/зр 20	95.2%

Таблица 4 - Результаты микробиологического исследования влагалищных мазков больных ВВК (n =21)

До лечения		После лечения	
Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%
<i>Candida albicans</i> (10 ⁿ КОЕ/мл)			
10 ³ 3	14.28	10 ² 1	4.76
10 ⁵ 7	33.33	нет	-
10 ⁶ 3	14.28	нет	-
10 ⁷ 4	19.04	нет	-
10 ⁸ 1	4.76	нет	-
10 ¹⁰ 2	9.52	нет	-
<i>Lactobacillus Spp.</i> (10 ⁿ КОЕ/мл)			
10 ² 1	4.76	10 ² 1	4.76
10 ³ 1	4.76	10 ⁵ 5	23.81
Нет	-	10 ⁶ 1	4.76
Нет	-	10 ⁷ 5	23.81
Нет	-	10 ⁸ 3	14.28
Нет	-	нет 6	28.58
Нет	-		

ческий эффект препарата, возможно, связанный не только с качеством молекулы активного антимикотического средства, а с биоадгезивными способностями аппликатора (технология *Vagisite*), препятствующего адгезии патогенной флоры без подавления роста лактобацилл. Очевидно, этим пациенткам не требуется дополнительного этапа пре-, про- или эубиотической реабилитации, т.к. культивирование лактобацилл в кольпобиоте не превышает минимально необходимый уровень колонизационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре. По своей физиологии лактобациллы относятся к факультативным анаэробам. Их тиражирование в анаэробных условиях приводит к персистенции штаммов лактобацилл, способных вырабатывать перекись водорода, обладающую большей бактерицидной активностью, по срав-

нению с молочной кислотой. Таким образом, «Гинофорт», помимо основного этиологически обусловленного антимикотического действия, обладает также свойствами патогенетической и реабилитационной терапии. Самосанация кольпобиоты может служить прогностически благоприятным признаком длительности ремиссии после эпизода ВВК.

Клиническую эффективность и динамику симптомов отмечали в первую неделю от начала лечения и через месяц после окончания терапии. Практически все больные (95,2 %) отмечали положительную динамику уже на первые сутки после приема препарата. Наиболее быстро купировались такие симптомы, как зуд и жжение. Снижалась интенсивность выделений из половых путей, купировалась полностью болезненность в области наружных половых органов. При влагалищном осмотре гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки была слабо выраженной, без признаков отека. Через 7 дней после лечения клинические симптомы вагинального кандидоза полностью исчезли у 19 (90,4 %) пациенток. При микроскопическом и культуральном исследовании у 20 (95,2 %) пациенток грибы рода *Candida* не были выявлены (Табл. 4). После лечения более интенсивным был рост резидентной микрофлоры (Табл. 4). Этот факт можно считать наиболее оптимистичным результатом, т.к. большинство препаратов, влияющих на эубиотики, тормозят в последующем адгезивные процессы во влагалище для индигенов.

При повторном микроскопическом исследовании в 20 наблюдениях был получен положительный эффект. При последнем обследовании у 20 больных женщин был выявлен отличный эффект применяемого лечения (клинико-мико-

логическое выздоровление); это означало:

- полное отсутствие жалоб;
- микроскопия мазка была отрицательной;
- роста культуры *Candida albicans* на питательных средах получено не было;
- интенсифицирован рост резидентной микрофлоры.

Общая оценка терапии бутаконазолом представлена в Табл. 5.

Таблица 5 - Оценка терапии бутаконазолом больных КВ

Критерий оценки	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Выраженное улучшение	7	33,3
Значительное улучшение	12	57,1
Незначительное улучшение	1	4,8
Отсутствие эффекта	1	4,8

ЛИТЕРАТУРА

1. *Быков В.Л.* Этиология, эпидемиология и патогенез кандидозного вульвовагинита // *Акушерство и гинекология.* - 1986. - № 6. - С. 5-7.
2. *Герасимова Н.М., Воронова О.А., Жулимова Н.Л.* Эффективность препарата Гинофорт в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии // *Акушерство и гинекология.* - 2007. - № 3. - С. 71-72.
3. *Гинофорт:* Инструкция по медицинскому применению препарата. - 2005. - 27 с.
4. *Караев З. О., Журавлева Н.П.* Спонтанная изменчивость популяции штаммов *Candida albicans* // *Журн. микробиол.* - 1992. - № 9-10. - С.18-21.
5. *Мирзабалаева А.К.* Кандидоз гениталий у женщин репродуктивного возраста. - СПб., 1996. - 126 с.
6. *Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалера Т.Д. и др.* Эффективность поэтапной терапии при рецидивирующем вагинальном кандидозе и сочетанной форме вагинального кандидоза и бактериального вагиноза. // *Российский вестник акушера-гинеколога.* - 2006. - № 4. - С.62-66.
7. *Прилепская В.Н.* Вульвовагинальный кандидоз. Поликлиническая гинекология // М: МЕДпресс-информ, 2005. - 632 с.
8. *Репина М.А., Садовый О.Т., Сафронова М.М.* К вопросу о диагностике и лечении генитального кандидоза // *Акушерство и гинекология.* - 1985. - № 7. - С. 14-15.
9. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Этиология, патогенез и терапия хронического вагинального кандидоза // *Акушерство и гинекология.* - 2001. - № 4. - С. 49-53.
10. *Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. и др.* Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении // *Российский вестник акушера-гинеколога.* - 2007. - № 1. - С. 60-63.
11. *Хамадьянов У.Ф., Низаева А.Р.* Опыт применения иммунокорректирующей и сорбционной терапии в лечении больных с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // *Российский вестник акушера-гинеколога.* - 2007. - № 3. - С. 34-38.
12. *Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. и др.* Урогенитальные инфекции во время беременности: Методич. рекоменд. - М., 2004. - С. 8-9.
13. *Arzeni D.* Prevalence of Antifungal susceptibility of vaginal yeasts // *Eur. J. Epidemiol.* - 1997. - Vol. 13, No 4. - P. 447-450.
14. *Elliott K. A.* Managing patients with vulvovaginal candidiasis // *Nurse pract.* - 1998. - Vol. 23, No 3. - P. 44-46.
15. *Sobel J. D.* Vulvovaginitis due to *Candida gr.* An emerging problem // *Mycoses.* - 1998. - Vol. 41, No 2. - P. 18-22.