



ЭТИОЛОГИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И ПРОБЛЕМА УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИМИКОТИКАМ

Сергеев А. Ю., Маликов В. Е., Жарикова Н. Е.
Национальная академия микологии, Москва

Вульвовагинальный кандидоз – очень широко распространенное заболевание. Среди женщин детородного возраста 3/4 имели хотя бы один эпизод «молочницы», а половина – уже два эпизода [22]. Лечение вагинального кандидоза и в наши дни представляется не простой задачей. Несмотря на существование десятков местных и нескольких системных противогрибковых средств, нередко развитие хронических и устойчивых к терапии форм кандидного вагинита [2, 4, 7]. Положение осложнилось и тем, что в последнее время получили распространение многочисленные генерики системных и местных препаратов, разрешенные для приема без назначения врача.

Все чаще приходится сталкиваться с необоснованными подходами к диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза. Иногда это объясняется недостаточно полной осведомленностью врачей в современных вопросах этиологии и патогенеза. Одним из вопросов, важных для гинекологов и дерматовенерологов, сталкивающихся с проблемой кандидной инфекции, является причина ее резистентности к терапии [6]. Настоящая работа представляет обзор современных данных по этиологии вагинального кандидоза, механизмам устойчивости вообще и применительно к данному заболеванию.

ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ КАНДИДОЗА И ПРОБЛЕМА УСТОЙЧИВОСТИ

Из более 150 известных видов *Candida* 20 были описаны как возбудители инфекции. В свою очередь, из этих 20 восемь более или менее часто выделяются от больных кандидозом, а 4 – признаны главными возбудителями [7]. Сведения о этиологической неоднородности кандидоза стали накапливаться, в основном, в последние десятилетия. При этом внимание данная проблема привлекла не потому, что разной этиологии соответствует разный патогенез или клинические проявления инфекции. Основная причина, которая заставляет обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза – это устойчивость части видов к противогрибковым средствам [31, 41] (табл. 1).

Ограниченность спектра использовавшихся в конце 1990-х гг. системных противогрибковых препаратов обуславливала необходимость идентификации *Candida spp.* до уровня вида. Устойчивость *in vitro* предопределяет неэффективное лечение кандидоза, что заставляет проводить видовую или хотя бы ориентировочную идентификацию до начала лечения [20, 58].

ЭТИОЛОГИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Основным возбудителем вагинального кандидоза является *C. albicans*. По данным зарубежных авторов, в 1990-х годах этот вид выделялся в 45–70 % случаев заболевания. По нашим данным и данным других отечественных авторов *C. albicans* в целом по России выделяется не менее чем в 80 % случаев [7]. Внутри вида *C. albicans* отмечается тенденция к росту числа устойчивых к антимикотикам штаммов (до 10 %) [49].

Другие виды *Candida* выделяются в 15–30 % случаев вагинального кандидоза по данным иностранных исследователей, а в России, как правило, с меньшей частотой. За последние 10 лет распространенность вагинального кандидоза, вызванного прочими видами *Candida*, увеличилась почти вдвое [51]. В последнее время кандидоз, обусловленный видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, многие авторы часто называют не-*albicans* кандидозом (НАК), подчеркивая значение проблемы.

Отличная от *C. albicans* этиология отмечается чаще у женщин старше 35 лет или использующих барьерные контрацептивы [23], у позже начавших половую жизнь и практикующих оральный секс [39]. В настоящее время НАК влагалища за рубежом склонны относиться к так называемому осложненному вагинальному кандидозу (ОВК) [48]. Это мотивируют тем, что НАК ассоциируется с хроническими рецидивирующими формами заболевания, а также с ВИЧ-серопозитивностью [52]. На наш взгляд, такая оценка является недостаточно обоснованной. Хронический и рецидивирующий характер инфекции, вызванные более редкими видами *Candida*, принимают при неправильной тактике лечения, принятой не на основании результата лабораторной диагностики, а произвольно по традиционной схеме. Вместе с тем, НАК нередко встречается с большей частотой независимо от течения заболевания, например в некоторых этнических группах, географических областях [9, 15]. При вагинальном кандидозе как эндогенной инфекции его этиология может отражать особенности кандидной колонизации полости рта и кишечника (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) или кожи (*C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*), а те, в свою очередь, – особенности диеты и бытовых условий. Не исключаются и другие факторы, определяющие больший удельный вес редких видов независимо от течения заболевания или состояния иммунитета.

Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемым при вагинальном кандидозе, является *C. glabrata* [27]. Иногда этот вид выходит на I место [29]. Частота выделения *C. glabrata* обычно составляет от 15 до 30%. *C. glabrata* значительно чаще выделяется при вагинальном кандидозе на фоне сахарного диабета [24, 40], носительство и заболеваемость инфекцией, вызванной именно этим видом, ассоциируются также с ВИЧ инфекцией [52]. Вагинальный кандидоз, вызванный *C. glabrata*, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме, а в 7% возбудители устойчивы к местным имидазольным антимикотикам [53]. При лечении ими смешанной (*C. albicans* вместе с *C. glabrata*) инфекции происходит селекция *C. glabrata* [55]. Возможна смешанная инфекция, вызванная *C. albicans* и *C. krusei*, *C. albicans* и *C. lusitanae* [10].

Третье место в разных исследованиях занимают разные виды *Candida* – обычно *C. tropicalis*, но иногда – *C. krusei*, *C. parapsilosis* и другие дрожжевые грибы, в частности, *Saccharomyces cerevisiae*. Менее часто при вагинальном кандидозе выделяют *C. kefyr* и *C. guilliermondii*, очень редко – прочие виды *Candida*.

Причины устойчивости

Для понимания молекулярных причин устойчивости к антимикотикам необходимо иметь представление о механизмах действия противогрибковых препаратов. В большинстве это фунгистатические средства, не убивающие, а лишь останавливающие размножение грибов, за счет чего колонии возбудителя со временем отмирают. Как и в случае с антибактериальными препаратами, статический (а не цидный) механизм действия предопределяет возможность развития устойчивости, причем разного характера.

Современные системные пероральные антимикотики, применяемые в лечении кандидоза, относятся к классу азолов. Наиболее широко используются флуконазол и итраконазол и, говоря об азолах, обычно подразумевают именно эти два препарата. Мишенью для действия обоих препаратов является фермент С14а-деметилаза ланостерола, участвующий в синтезе эргостерола – основного компонента клеточной мембраны у грибов (ему соответствует холестерин у человека).

Таблица 1
Виды с известной устойчивостью к современным антимикотикам

Виды, для которых описана исходная устойчивость к			
флуконазолу	кетоназолу и итраконазолу	амфотерицину Б	Нет данных
<i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. ciferrii</i> <i>C. inconspicua</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. norvegensis</i>	<i>C. norvegensis</i>	<i>C. lipolytica</i> <i>C. lusitaniae</i> (часть штаммов)	<i>C. catenulata</i> <i>C. famata</i> <i>C. haemulonii</i> <i>C. lambica</i> <i>C. utilis</i> <i>C. viswanathii</i>

Для того чтобы ингибиторы эргостеролового синтеза оказывали свое действие, необходимо их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположен фермент-мишень, и связь с этим ферментом. Соответственно, в развитии устойчивости могут быть задействованы механизмы снижения концентрации препарата в клетке за счет сокращения его поступления или наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения (рис. 1). Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ними не хватает, а также запасные пути метаболизма.

Наибольшее число механизмов устойчивости в настоящее время описано для флуконазола. Они служат моделью для изучения феномена устойчивости вообще. Вместе с тем возможна и множественная устойчивость *Candida* к разным азолам, перекрестная устойчивость и приобретенная устойчивость одновременно к азолам и тербинафину [7]. Описаны соответствующие гены – CDR и PDR (устойчивость к азолам) [45], MDR (мультирезистентности и к флуконазолу) [11], специфичные для флуконазола FCY1, FCY2, а также FLU1 и FLR1 [12]. Большинство из них кодирует так называемые переносчики – клеточные насосы (efflux pumps), выводящие препарат за пределы грибковой клетки.

Устойчивость при вагинальном кандидозе

Клинические данные о значении устойчивости к антимикотикам при вагинальном кандидозе стали накапливаться лишь в последние годы [19]. Ранее проблема устойчивости поднималась только в отношении глубоких микозов.

В 1997 г. Arzeni и соавт. установили, что у больных с вагинитом, обусловленными *C. glabrata*, МПК к флуконазолу оказались достоверно выше, чем у носителей *Candida* [15]. По данным Czaika и соавт. (2001), лечение флуконазолом в дозах менее 800 мг/сут не превышает барьера адаптации для *C. glabrata*, а при стандартных дозах препарата устойчивость нарастает в ходе лечения [18]. Kwok и соавт. (1998) отметили выделение устойчивых к азолам штаммов *C. parapsilosis* [30]. В исследовании Nyirjesy и соавт. (1995) лечение флуконазолом оказалось неэффективным в 75% случаев НАК [39]. Устойчивость вагинальные штаммы *C. glabrata* могут проявлять и против нистатина, и против разных местных имидазольных антимикотиков [35].

Из отечественных исследователей Кисина И. В. и соавт. (2000) выявили устойчивость к одному из генерических препаратов флуконазола в 44% (4/9) из наблюдавшихся случаев вагинального кандидоза, вызванного видами, отличными от *C. albicans* (*C. glabrata* и *C. tropicalis*) [1].

Мы различаем два клинических типа хронического вульвовагинального кандидоза, резистентного к лечению современными антимикотиками. Один тип мы счи-

таем истинной клинической (не микробиологической) резистентностью. Это хронический рецидивирующий кандидоз как синдром, развивающийся на фоне дефектов иммунитета и профиля сенсibilизации к антигенам гриба. *C. albicans* является единственным возбудителем указанного синдрома. Микробиологической устойчивости к антимикотикам мы не обнаружили ни у одной из обследованных больных [5, 8]. Это подтверждается и работами зарубежных авторов [33].

Второй тип можно условно назвать ложной резистентностью. Название ложной она заслуживает потому, что в современных условиях уже невозможно игнорировать неодинаковую восприимчивость видов *Candida* к ряду антимикотиков, упоывая на якобы бесконечно широкий спектр новых препаратов. По существу, устойчивость *C. krusei*, *C. glabrata* и некоторых других видов – вполне закономерное явление, т.е. заранее известная граница широты спектра противогрибкового действия. Ложная резистентность обусловлена этиологией, отличной от *C. albicans*, но леченной по стандартным, традиционным схемам без учета этиологии инфекции (как правило, нистатин, местные имидазольные антимикотики, а затем флуконазол). Неудачи в лечении, точнее отсутствие эффекта от малых доз системных и местных препаратов заставляют больных НАК часто менять препараты, принимать без достаточных оснований другие средства, не относящиеся к этиотропной терапии, проходить дополнительное обследование. Бессистемное лечение, потенцирующее действительную микробиологическую, причем множественную, устойчивость к антимикотикам, приводит к хроническому течению инфекции. Опасность может таить и широкое использование генериков флуконазола, получивших распространение в России. Неустановленная эффективность этих препаратов, отсутствие данных по чувствительности к ним позволяет предположить большую вероятность неудачного лечения ими и развития устойчивости.

Зарубежные сравнительные исследования не установили каких-либо достоверных различий в клинической картине вульвовагинита, вызванного *C. albicans* и другими видами [37, 39]. Тем не менее, и отечественные, и иностранные авторы указывают на ряд клинико-эпидемиологических и лабораторных характеристик НАК, в частности, вызванного *C. glabrata*.

Sobel и соавт. (1998) [48] относят к ним:

1. лечение азольными антимикотиками в анамнезе;
2. поражение женщин старшего возраста;
3. наличие предрасполагающего состояния (диабет, ВИЧ-инфекция);
4. сопутствующую гинекологическую инфекцию (например, бактериальный вагиноз);
5. менее манифестное течение, превалирование зуда над жжением и частое отсутствие выделений;
6. хронический характер;
7. отсутствие гиф (мицелия и псевдомицелия) при микроскопии.

Исходя из собственных наблюдений, можем заме-

грибковым препаратам. Выбор системного или местного антимикотика и его дозы далее ведется соответственно результатам исследования.

Однако в условиях России данный подход сталкивается с рядом трудностей. Далеко не все гинекологи располагают услугами микробиологической лаборатории, способной хотя бы идентифицировать *Candida spp.* до уровня вида. Как правило, это требует наличия либо одноразовых тест-систем типа BBL «Mycotube», либо автоматических анализаторов [7]. Подобные системы внедрены в очень малом числе лабораторий России. Еще сложнее обстоит дело с определением чувствительности. Методы, более или менее соответствующие международным стандартам [36, 43], в России или не внедрены, или не охватывают современные антимикотики. Так, в автоматической системе «ATB Fungus» нет тестов на чувствительность к флуконазолу и итраконазолу. Методики, используемые отдельными лабораториями, например, метод дисков, также не соответствуют международным стандартам. Это значит, что по их результатам трудно судить о чувствительности или устойчивости.

С учетом сказанного выше в настоящее время пер-

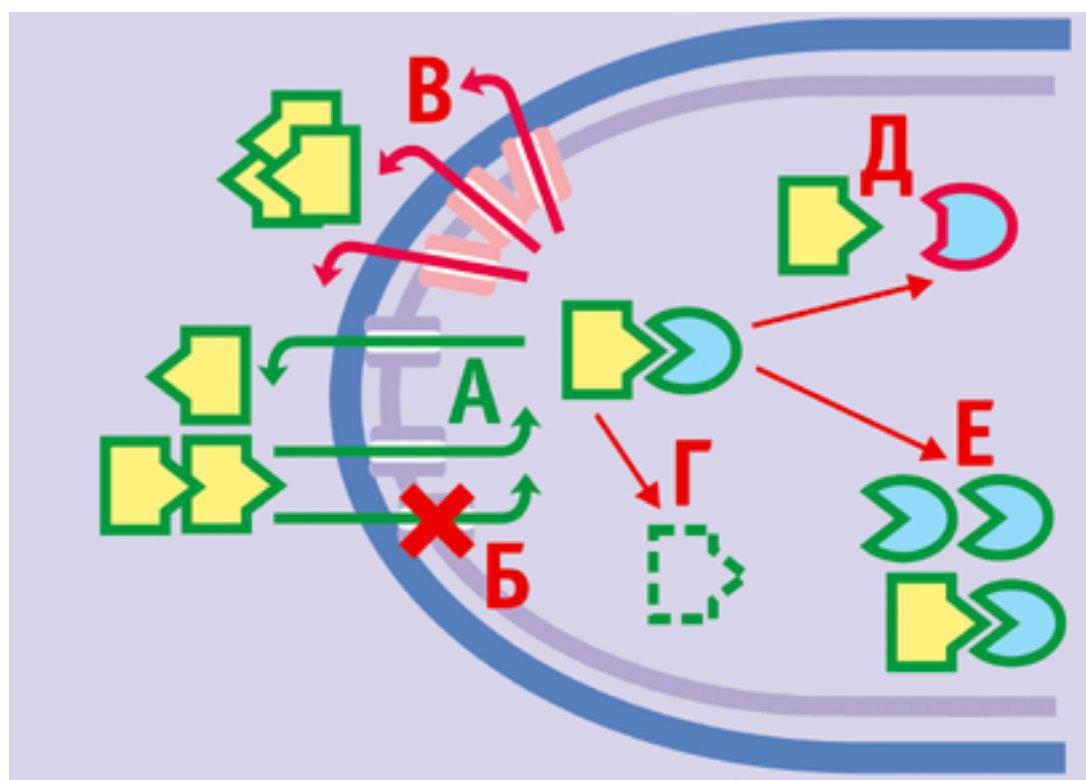


Рисунок 1. Механизмы устойчивости к противогрибковым средствам
А – нормальное состояние (чувствительность);
механизмы устойчивости:
Б – блокада поступления в клетку; **В** – усиленное выведение; **Г** – разрушение/изменение препарата; **Д** – изменение мишени; **Е** – амплификация мишени

тить, что для больных вульвовагинитом, обусловленным *C. glabrata*, характерен анамнез длительного лечения разными противогрибковыми препаратами, как местными, так и системными, а также лечения других вагинальных инфекций самыми разными, нередко комбинированными препаратами. Такие больные нередко предъявляют множество медицинских заключений, результаты многочисленных обследований на разные урогенитальные инфекции и дисбактериоз разных локализаций. Однако крайне редко среди них присутствует исследование на видовую этиологию кандидоза и тем более – определение чувствительности к противогрибковым средствам.

Ведение больных с НАК-вульвовагинитом

В лечении устойчивого к антимикотикам кандидоза существуют два подхода. Согласно первому, при неэффективном лечении проводится повторное подтверждение диагноза с посевом и выделением возбудителя, определением его вида и чувствительности к противо-

вый метод ведения больных с НАК можно считать скорее идеальным, нежели осуществимым. Но даже в случае его реализации хотя бы наполовину, например до определения вида *Candida* (например, *C. krusei*), остается немало вопросов. Что делать с подобной этиологией при неизвестной чувствительности к данному возбудителю? Форсировать лечение запредельными дозами флуконазола или местных антимикотиков [18]? Назначить комбинированную терапию большими дозами разных местных и системных препаратов [44]? Отказаться от лечения антимикотиками, перейдя к лечению антисептиками, длительно или в больших дозах [39, 44, 47]? Данные приемы характеризуют второй подход к лечению. Однако ни на один из этих вопросов до сих пор не получено определенного ответа. В частности, даже исходно высокие дозы флуконазола не могут предотвратить развития устойчивости в дальнейшем, когда желаемых МПК уже нельзя будет достичь. Эффект от местных антисептиков (борная кислота) заканчивается сразу после их отмены [25].

По нашему мнению, альтернативным подходом к лечению НАК и ОВК может являться назначение итраконазола. В пользу данного подхода имеется немало свидетельств. Так, итраконазол служит эффективной заменой флуконазолу в случаях устойчивости к последнему [16, 28, 31, 42, 56]. Развитие устойчивости к самому итраконазолу при кандидозе маловероятно [21]. Работы разных исследователей свидетельствуют о том, что итраконазол является эффективным средством для лечения вульвовагинального кандидоза, включая его хронические формы [3, 17, 57]. Его эффективность не уступает [26, 38] или превосходит [13, 34, 59] эффективность местных и некоторых пероральных антимикотиков.

Мы не берем на себя смелость утверждать, что спектр противогрибкового действия итраконазола настолько широк, что включает все возможные варианты атипичной этиологии кандидоза. Для этого недостаточно данных, а из имеющихся часть противоречива. Тем не менее, итраконазол представляется нам действенной альтернативой стандартным методам лечения при осложненном вульвовагинальном кандидозе. Это осо-

бенно важно в настоящее время, когда лечение кандидоза в нашей стране не обеспечивается средствами лабораторной диагностики и изучения чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накапливаются новые данные о случаях устойчивости к системным и местным антимикотикам при вульвовагинальном кандидозе. Рост устойчивости обусловлен изменением этиологии с увеличением доли редких видов *C. glabrata* и *C. krusei*, а также распространением устойчивых штаммов при частом и бессистемном лечении. Изучены механизмы устойчивости и разработаны стандарты ее определения. Однако лечение устойчивых форм кандидоза с атипичной этиологией остается трудной задачей, что осложняется несовершенством лабораторной диагностики. В этих условиях необходим поиск альтернативных путей лечения вульвовагинального кандидоза. Возможным решением проблемы является использование антимикотиков широкого спектра действия, к которым относится итраконазол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кисина В. И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективности флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидиадн-фекции. // Гинекология. – 2000. – Т. 2. – № 6. – С. 193–195.
- Мирзабаева А. К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщин. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1994. – № 2. – С. 20–22.
- Пехливанов Б., Маркова Р. Лечение вагинальных микозов орунгалом. // Акуш. Гинекол. – 1999. – Т. 38. (№ 3) – С. 56–58.
- Прилеская В. Н., Анкирская А. С., Байрамова Г. Р., Муравьева В. В. Вагинальный кандидоз. – М. – 1997. – 40 с.
- Сергеев А. Ю. Клинико-иммунологические и этиологические особенности кандидоза и совершенствование методов его терапии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.:2000. – 22 с.
- Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В., Маликов В.Е., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 99–108.
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. – М.: Тридад-Х. – 2001. – 472 с.
- Сергеев А.Ю., Жарикова Н. Е., Маликов В. Е. Этиологический подход к лечению хронических форм кандидоза. // Тез. Докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М.: 2000. – С. 307.
- Abu Elteen K. H., Abdul Malek A. M., Abdul Wahid N. A. Prevalence and susceptibility of vaginal yeast isolates in Jordan. // Mycoses. – 1997. – Vol. 40. (№ 5). – P. 179–185.
- al-Rawi N., Kavanagh K. Characterisation of yeasts implicated in vulvovaginal candidosis in Irish women. // British Journal of Biomedical Science. – 1999. – Vol. 56. (№ 2). – P. 99–104.
- Albertson G., Niimi M., Cannon R., Jenkinson H. Multiple efflux mechanisms are involved in *Candida albicans* fluconazole resistance. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1996. – Vol. 40. – P.2835–2841.
- Alexander B., Perfect J. Antifungal resistance trends towards the year 2000: Implications for therapy and new approaches. // Drugs. – 1997. – Vol. 54. – P. 657–678.
- Alvarado Garcia A., Gavino Ambriz S. Itraconazole and secnidazole capsules vs. vaginal ovules of fluocinolone acetone, nystatin and metronidazole in the symptomatic treatment of vaginitis. // Ginecol. Obstet. Mex. – 1998. – Vol. 66. – P. 173–178.
- Arilla, M. C., J. L. Carbonero, J. Schneider, P. Regulez, G. Quindos, J. Ponton, and R. Cisterna. Vulvovaginal candidiasis refractory to treatment with fluconazole. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1992. – Vol. 44. – P. 77–80.
- Arzeni D., Del Poeta M., Simonetti O., Offidani A. M., Lamura L., Balducci M., Cester N., Giacometti A., Scalise G. Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy. // European Journal of Epidemiology. – 1997. – Vol. 13. (№ 4). – P. 447–450.
- Barchiesi, F. A. L. Colombo, D. A. McGough, A. W. Fothergill, and M. G. Rinaldi. In vitro activity of itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. – Vol. 38. – P.1530–1533.
- Creatas G. C., Charalambidis V. M., Zagotzidou E. H., Anthopoulos H. N., Michailidis D. C., Aravantos D. I. Chronic or recurrent vaginal candidosis: short-term treatment and prophylaxis with itraconazole. // Clin. Ther. – 1993. – Vol. 15. (№ 4). – P. 662–671.
- Czaika V., Tietz H. J., Schmalreck A., Sterry W., Schultze W. Antifungal susceptibility testing in chronically recurrent vaginal candidosis as basis for effective therapy. // Mycoses. – 2000. – Vol. 43 (Suppl 2.). – P. 45–50.
- Dun E. Antifungal resistance in yeast vaginitis. // Yale Journal of Biology and Medicine. – Vol. 72. (№ 4). – P. 281–285.
- Ellis D. H. Clinical mycology. The human opportunistic mycoses. Underdale: Gillingham. – 1994. – P. 14–15.
- Fong I. W., Bannatyne R. M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis. // Genitourin Med. – 1993. – Vol. 69 (№ 1). – P. 44–46.
- Geiger AM, Foxman B. Risk factors in vulvovaginal candidiasis: a case-control study among college students. // Epidemiology. – 1996 (№ 7). – P. 182–187
- Goldacre M., Milne L., Watt B., Loudon N., Vessey M.P. Prevalence of yeast and fungi other than *Candida albicans* in the vagina of normal young women. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1981. – Vol. 88. (№ 6). – P. 596–600.
- Goswami R., Dadhwal V., Tejaswi S., Datta K., Paul A., Haricharan R. N., Banerjee U., Kochupillai N. P. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. // Journal of Infection. – 2000. – Vol. 41. (№ 2). – P. 162–166.
- Guaschino S., De Seta F., Sartore A., Ricci G., De Santo D., Piccoli M., Alberico S. Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 184. (№ 4). – P. 598–602.
- Haria M., Bryson H. M., Goa K. L. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. // Drugs. – 1996. – Vol. 51. (№ 4). – P. 585–620.
- Horowitz B.J., Giaquinta D., Ito S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. // J. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 32 (№3). – P. 248–255.
- Kubota T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. – 1998. – Vol. 39. (№ 4). – P. 213–218.
- Kunzelmann V., Tietz H. J., Rossner D., Czaika V., Hopp M., Schmalreck A., Sterry W. Prerequisites for effective therapy of chronic recurrent vaginal candidiasis. // Mycoses. – 1996. – Vol. 39 (Suppl 1). – P. 65–72.
- Kwok Y. K., Tay Y. K., Goh C. L., Kamarudin A., Koh M. T., Seow C. S. Epidemiology and in vitro activity of antimicrobials against candidal vaginal/skin/nail infections in Singapore. // International Journal of Dermatology. – 1998. – Vol. 37. (№ 2). – P. 145–149.
- Law D., Moore C., Wardle H., Ganguli L., Kearney M., Denning D. High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. // J. Antimicrob. Chemother. – 1994. – Vol. 34 (№ 5). – P. 659–668.
- Lynch M. E., Sobel J. D. Comparative in vitro activity of antimicrobial agents against pathogenic vaginal yeast isolates. // J. Med. Vet. Mycol. – 1994. – Vol. 32. (№ 4). – P. 267–274.
- Lynch M. E., Sobel J. D., Fidel P. L., Jr. Role of antifungal drug resistance in the pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. // J. Med. Vet. Mycol. – 1996. – Vol. 34. (№ 5). – P. 337–339.
- Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Hayasaki Y., Tamaya T. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. // Chemotherapy. – 1998. – Vol. 44. (№ 5). – P. 364–368.
- Muriel M. A., Vzczaino M. J., Bilbao R., Herruzo R. Identification of yeast and sensitivity in vitro against different antifungal agents. // Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica. – 2000. – Vol. 18. (№ 3). – P. 120–124.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27A. – Villanova. – 1997.
- Novikova N., Rodrigues A., Pina-Vaz D., Mardh P.-A. What are the signs and symptoms in women with RWC caused by *Candida albicans* and non-*albicans* strains and do they differ from *Candida* culture-negative cases with a history suggestive for RWC? // Mycoses. – 2001. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 47–48.
- Nwokolo N. C., Boag F. C. Chronic vaginal candidiasis. Management in the postmenopausal patient. // Drugs Aging. – 2000. – Vol. 16. (№ 5). – P. 335–339.
- Nyirjesy P., Seenen S. M., Grody M. H., Jordan C. A., Buckley H. R. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 173. (№ 3 Pt 1). – P. 820–823.
- Peer A.K., Hoosen A.A., Seedat M.A., van den Ende J., Omar M.A. Vaginal yeast infections in diabetic women. // S. Afr. Med. J. – 1993. – Vol. 83 (№10). – P. 727–729.
- Pfaller MA. Nosocomial candidiasis. Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. // Clin. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 22 (Suppl 2.). – P. 89–94.
- Powderly W. G. Resistant candidiasis. // AIDS Res Hum Retroviruses. – 1994. – Vol. 10. (№ 8). – P. 925–929.
- Rex, J. H., M. A. Pfaller, J. N. Galgani, M. S. Bartlett, A. Espinel-Ingriff, M. A. Ghannoum, M. Lancaster, F. C. Odds, M. G. Rinaldi, T. J. Walsh, A. L. Barry, and Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 24. – P. 235–247.
- Rodgers C. A. An audit of isolation rates of *Candida* species from vulval and vaginal sampling. // Int. J. STD AIDS. – 2000. – Vol. 11. (№ 12). – P. 825–826.
- Sanglard D., Ischer F., Monod M., Bille J. Susceptibilities of *Candida albicans* multidrug transporter mutants to various antifungal agents and other metabolic inhibitors. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1996. – Vol. 40. – P. 2300–2305.
- Schools A., Odds F., Colebunders R., Ieven M., Wouters L., Goossens H. Isolation of *Candida* species on media with and without added fluconazole reveals high variability in relative growth susceptibility phenotypes. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – Vol. 41. – P. 1625–1635.
- Sobel J. D., Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: retrospective review of boric acid therapy. // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 24. (№ 4). – P. 649–652.
- Sobel J., Faro S., Force R., Foxman B., Ledger W., Nyirjesy P., Reed B., Summers P. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P. 203–211.
- Sobel J. Controversial aspects in the management of vulvovaginal candidiasis. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1994. – Vol. 31 (№ 3 Pt 2). – P. 10–13.
- Sood G., Nyirjesy P., Weitz M. V., Chatwani A. Terconazole cream for non-*Candida albicans* fungal vaginitis: results of a retrospective analysis. // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 8. (№ 5–6). – P. 240–243.
- Spinillo A., Capuzzo E., Gulmiettini R., Marone P., Colonna L., Piazzi G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-*albicans* species. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 176 (№ 1 Pt 1). – P. 138–141.
- Spinillo A., Michelone G., Cavanna C., Colonna L., Capuzzo E., Nicola S. Clinical and microbiological characteristics of symptomatic vulvovaginal candidiasis in HIV-seropositive women. // Genitourin. Med. – 1994. – Vol. 70 (№ 4). – P. 268–272.
- Spinillo A., Nicola S., Colonna L., Marangoni E., Cavanna C., Michelone G. Frequency and significance of drug resistance in vulvovaginal candidiasis. // Gynecol. Obstet. Invest. – 1994. – Vol. 38 (№ 2). – P. 130–133.
- Sutton D.A., Fothergill A.W., Rinaldi M.G. Guide to clinically significant fungi. Baltimore: WBW. – 1998. – P. 430–431.
- Takada M., Kubota T., Hogaki M., Okawa T., Uchida K., Yamaguchi H. Attributes of microorganisms that contribute to recurrence and intractability of vaginal mycosis. // Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. – 1986. – Vol. 38 (№ 7). – P. 1125–1134.
- Uzun, O., S. Arikon, S. Kocagöz, B. Sancak, and S. Unal. Susceptibility testing of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against yeast isolates in a Turkish University Hospital and effect of time of reading. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 38. – P. 101–107.
- White D. J., Johnson E. M., Warnock D. W. Management of persistent vulvo vaginal candidosis due to azole-resistant *Candida glabrata*. // Genitourin Med. – 1993. – Vol. 69. (№ 2). – P. 112–114.
- Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. // Clin. Infect. Dis. – 1995. – № 20 (1). – P. 115–125.
- Woolley P. D., Higgins S. P. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. // Br. J. Clin. Pract. – 1995. – Vol. 49. (№ 2). – P. 65–66.