



Вульвовагинальный кандидоз: патогенез, диагностика и тактика лечения

Г.Р. Байрамова, А.С. Амирханян, В.Ф. Чернова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва

Цель обзора: изучить современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях течения, возможностях диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза (ВВК) на основании результатов отечественных и зарубежных исследований.

Основные положения. ВВК — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Несмотря на наличие множества антимикотических средств, терапия ВВК — сложная задача в связи с развивающейся резистентностью грибковой инфекции к широко применяемым препаратам. Описан собственный опыт использования фентиконозола (Ломексина) в терапии ВВК, свидетельствующий о клинической эффективности препарата.

Заключение. Выбор тактики ведения пациенток с ВВК должен быть дифференцированным в зависимости от клинической формы, тяжести течения, предрасполагающих факторов и сопутствующих заболеваний. Комплексный подход и разумный выбор антимикотических средств широкого спектра действия в терапии ВВК позволяют повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, биопленки, антимикотическая терапия.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Амирханян А.С., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: патогенез, диагностика и тактика лечения // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 32–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-32-36



Vulvovaginal Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategy

G.R. Bairamova, A.S. Amirkhanyan, V.F. Chernova

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Objective of the Review: To evaluate the current understanding of the etiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis (VVC), as well as specific features of its course and diagnostic and therapeutic options for this condition, based on the results of Russian and foreign studies.

Key Points: VVC is an infection of the vulval and vaginal mucosa, caused by the *Candida* fungus. Despite the availability of a great number of antifungal agents, treatment of VVC is a challenging task because the causative pathogen is developing resistance to widely used medications. This paper describes the authors' own experience of using fenticonazole (Lomexin) in the treatment of VVC, which proves its clinical effectiveness.

Conclusion: The choice of treatment strategies for patients with VVC should vary depending on the clinical form of VVC, its severity, predisposing factors, and concomitant diseases. A comprehensive treatment approach and a reasonable choice of antifungal agents for patients with VVC increase the efficacy of treatment and reduce the frequency of recurrences.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, biofilms, antifungal treatment.

For reference: Bairamova G.R., Amirkhanyan A.S., Chernova V.F. Vulvovaginal Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategy. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 32–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-32-36

В современном мире отмечается неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий, которые являются одной из основных причин обращения женщин за амбулаторно-поликлинической помощью. Исследования последних лет свидетельствуют о высокой частоте инфекционных поражений гениталий, обусловленных грибковой инфекцией [1, 2].

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, оно составляет 30–40% в структуре инфекционной патологии нижнего отдела полового тракта [3]. За последние годы частота выявления рецидивирующего ВВК (РВВК) возросла в 2 раза [4, 5]. Около 138 млн женщин во всем мире страдают РВВК, что негативно влияет на качество их жизни. Вместе с тем до настоящего время нет истинных данных о распространенности ВВК в связи с высоким процентом самолечения жен-

щин, которое приводит к увеличению числа случаев рецидивов и развития лекарственной устойчивости к проводимой терапии [6].

Возбудителями ВВК являются грибы рода *Candida*, относящиеся к семейству *Cryptococcaceae*. Грибы рода *Candida* диморфны, способны образовывать бластомицеты, псевдомицелий и мицелий. На сегодняшний день изучены около 180 видов дрожжеподобных грибов, среди которых лидирующую позицию занимает *Candida albicans* (70–90%). В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты ВВК на фоне СД, *C. tropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), обнаруживаемая нередко в стационарах, *C. krusei* (1–3%) и др.

Так, исследование L. Sherry и соавт. (2017) показало, что среди 212 обследованных пациенток с ВВК *C. albicans* имеет место у 71%, *C. glabrata* — у 15%, *C. dubliniensis* — у 6%, *C. parapsilosis* — у 3%. Остальные 5% составили *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* [7].

Амирханян Арmine Самвеловна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». 117997, г. Москва, ул. академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна — д. м. н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. академика Опарина, д. 4. E-mail: bayramova@mail.ru

Чернова Виктория Фёдоровна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». 117997, г. Москва, ул. академика Опарина, д. 4. E-mail: cernovav@mail.ru

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенной микрофлоре, выявляемой как в окружающей среде, так и на поверхности кожных покровов и слизистых оболочках здорового человека (полость рта, кишечник, влагалище). ВВК не относится к ИППП. Вместе с тем не исключена возможность возникновения кандидозного баланопостита у мужчин — половых партнеров женщин с ВВК. *Candida* spp. свойственен тропизм к тканям, богатым гликогеном, в частности к слизистой влагалища. При снижении защитных сил организма возможно повышение адгезивных свойств грибов с прикреплением их к клеткам эпителия влагалища, колонизацией слизистой оболочки и развитием воспалительной реакции [8].

Обычно ВВК затрагивает только поверхностные слои эпителия влагалища без проникновения возбудителя в более глубокие слои слизистой оболочки. Только в редких случаях преодолевается эпителиальный барьер, и происходит инвазия инфекции в подлежащие ткани с гематогенной диссеминацией инфекции [9, 10]. В то же время длительная персистенция и размножение грибов внутри эпителиальных клеток в определенной степени защищают от воздействия лекарственных средств и являются причиной недостаточной эффективности лечения

К факторам, способствующим развитию ВВК, относятся длительный, бесконтрольный прием антибиотиков, пероральных контрацептивов, кортикостероидов и цитостатиков, лучевая терапия, нарушение обмена веществ (ожирение, гипергликемия, гипо- и диспротеинемия) и функционирования эндокринной системы (СД, дисфункция щитовидной железы, надпочечников и яичников), гипо- и авитаминозы, длительное использование внутриматочного контрацептива, дисбактериоз на фоне хронических заболеваний ЖКТ, иммунодефицитные состояния на фоне инфекционных (туберкулеза, СПИДа), гематологических, онкологических заболеваний и др.

Особого внимания заслуживает ВВК у беременных, встречающийся в 30–40% наблюдений, обусловленный гиперэстрогенией с накоплением гликогена в эпителиальных клетках, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона.

В последние годы особое внимание уделяется изучению факторов вирулентности и патогенности грибов рода *Candida*:

- адгезинов, обуславливающих прикрепление их к клеткам эпителия;
- кислотных протеаз и фосфолипаз, обеспечивающих повреждение клеточных оболочек и проникновение гриба внутрь клетки;
- возможности преобразования грибов в форму гифов (фенотипическое изменение);
- способности формировать биопленки [11].

Наиболее изученные адгезины — семейство agglutinin-like sequence (Als), в частности Als3 — гиф-специфический белок, опосредованно влияющий на адгезию грибов к эпителиальным клеткам влагалища. Исследования ряда авторов выявили увеличение экспрессии Als3 в эпителиальных клетках слизистой оболочки влагалища и полости рта у пациенток с ВВК [10, 11].

Еще одним важным адгезином является Hwp1, который представляет собой glycosylphosphatidylinositol — гиф-связывающий белок, обеспечивающий прикрепление гифов *C. albicans* к эпителиальным клеткам влагалища [8].

Исследования С.С. Nobile и А.Д. Johnson (2015) продемонстрировали роль адгезинов Als3 и Hwp1 в формировании биопленок [12].

К наиболее изученным факторам вирулентности грибов рода *Candida* относятся аспартил-протеиназы, кодируемые генами secreted-aspartyl-proteinases (SAP) 1–10. Установлено, что SAP 4–6 экспрессируются в процессе формирования грибами гиф, а сами гены регулируются посредством транскрипции фактора элонгации G (elongation-factor G, Efg1) и Sph1. Семейство аспартил-протеиназ SAP 4–6 может разрушить E-кадгерин — основной белок, соединяющий эпителиальные клетки, — и таким образом облегчить проникновение микроорганизма внутрь клетки [13].

Следует отметить, что в последние годы публикуются исследования, в которых определена важная способность *C. albicans* образовывать биопленки на абиотических (катетеры, зубные протезы) или биотических (слизистые оболочки) поверхностях. В настоящее время биопленки рассматриваются как одна из потенциальных причин развития резистентности к антимикотическим препаратам. Работы Е. Hong и соавт. (2014) показали, что экспрессия различных генов обеспечивает последовательное развитие биопленки *C. albicans*: адгезию, гифообразование, возникновение лекарственной резистентности, синтез белков внеклеточного матрикса [14]. Исследования Е.Р. Fox и соавт. (2012) свидетельствуют, что около 50 регуляторов транскрипции и 101 нерегуляторный ген играют значимую роль в образовании биопленок. Регуляторами транскрипции являются гены *Efg1*, *TEC1*, *Bcr1*, *Ndt80*, *BRG1* и *Rob1*, экспрессия которых необходима для формирования биопленки. Кроме этого, идентифицированы дополнительно еще 44 гена-регулятора, влияющие на этапы формирования биопленки *C. albicans* [15].

Особенность биопленки *C. albicans* — наличие внеклеточного матрикса, который состоит из гликопротеидов (55%), углеводов (25%), липидов (15%) и нуклеиновых кислот (5%) [16, 17]. Полисахариды составляют значительную часть внеклеточного матрикса, включая в себя глюкозу, маннозу, рамнозу и N-ацетилглюкозамин, однако самая большая фракция в основном содержит манноглюкан. Матрикс биопленки рассматривается в качестве внеклеточного ферментативного элемента, активно гидролизующего биополимеры, обеспечивая выживание *C. albicans* [12]. Матрикс биопленки служит барьером для проникновения лекарственных средств в клетку микроорганизма. По мнению ряда авторов, основным полисахаридом матрикса, определяющим развитие резистентности к антибиотикам, является глюкан. Е. Fox и соавт. (2014) установили, что добавление глюконазы, расщепляющей глюкан, приводит к повышению чувствительности биопленок к антимикотическим препаратам азолового ряда, а добавление экзогенных β 1,3-глюканов, наоборот, повышает толерантность к азолам [18]. На сегодняшний день найдены два регулятора синтеза компонентов матрикса биопленки *C. albicans*: гены *Rlm1* и *Zap1* [12].

Таким образом, более глубокое изучение механизма вирулентности и резистентности грибковой инфекции позволит переосмыслить в известной мере патогенез заболевания и определить оптимальную терапию.

Принято различать острый (длительностью менее 2 месяцев) и рецидивирующий (не менее 4 клинически выраженных эпизодов в течение года) ВВК. У 50% женщин с РВВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения предыдущего эпизода кандидоза [19].

В классификации, предложенной D.A. Eschenbach и изложенной в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний, передаваемых половым путем (2015), выделяют

неосложненный и осложненный ВВК [20]. К неосложненному относят спорадический ВВК, с легким или среднетяжелым течением, вызванный *C. albicans*, у пациенток с нормальным иммунитетом. К осложненному ВВК относят РВВК, ВВК с тяжелым течением, вызванный видами *C. non-albicans*, ВВК у женщин со сниженным иммунитетом (например, при декомпенсированном СД, лечении глюкокортикоидами, беременностями). Диагноз осложненного ВВК устанавливается при наличии хотя бы одного из вышеперечисленных критериев.

Несмотря на типичную клинику ВВК, ни один из симптомов и признаков не является специфичным. Клинические проявления ВВК различны и зависят от ряда факторов. При острой форме ВВК клиническая картина ярко выражена: обильные выделения из половых путей, зуд и жжение усиливаются после водных процедур, полового акта или во время сна, достигая большой интенсивности, нарушая сон, снижая трудоспособность пациенток, приводя в отдельных случаях к развитию невротозов. При распространении процесса на кожу промежности возможны мацерация кожных покровов, пустулезная сыпь, зуд в области ануса, перианальной области и внутренней поверхности бедер.

Назначение терапии ВВК без предварительной лабораторной диагностики, самолечение, наличие предрасполагающих факторов нередко способствуют переходу острого ВВК в его рецидивирующую форму. РВВК характеризуется меньшей выраженностью клинических проявлений: выделения из половых путей скудные или отсутствуют, гиперемия и отек слабо выражены. Нередко пациентку беспокоит периодически возникающий зуд в области вульвы и влагалища. На коже и слизистых оболочках половых органов преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей [21]. К кольпоскопическим признакам ВВК относят выраженный сосудистый рисунок и появляющиеся после окраски раствором Люголя мелкоточечные вкрапления в виде «манной крупы». Следует отметить, что выявляемые при проведении расширенной кольпоскопии изменения на шейке матки не являются специфическими признаками ВВК.

Во всех ситуациях верификация диагноза должна базироваться на данных лабораторного обследования для выделения возбудителя инфекционного процесса. Существуют три основных лабораторных метода диагностики ВВК.

- Микроскопический метод обнаруживает споры и псевдомицелий гриба. Псевдомицелий — характерный признак патогенности процесса, и его наличие служит основанием для морфологической дифференцировки дрожжевых грибов.
- Культуральный метод (посев материала на питательную среду) позволяет выявить видовую принадлежность, провести количественную оценку и определить чувствительность грибов к антимикотическим препаратам. Вместе с тем некоторые авторы показали, что чувствительность грибов к антимикотикам *in vitro* не всегда является признаком терапевтической эффективности [22]. При РВВК необходимо микроскопическое исследование в сочетании с культуральным.
- Молекулярно-биологические методы (ПЦР в реальном времени) направлены на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.*

В случае рецидивирующего течения ВВК целесообразно проводить оценку локального иммунитета — уровней про- и противовоспалительных цитокинов в вагинальных смывах методом ИФА. Соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 является маркером тяжести течения РВВК и частоты рецидивов заболева-

ния. Значение данного показателя более 9 следует расценивать как неблагоприятный прогностический маркер рецидивирования ВВК [22].

Несмотря на наличие множества антимикотических средств, терапия ВВК — сложная задача в связи с развивающейся резистентностью грибковой инфекции к широко применяемым препаратам. Следует подчеркнуть, что терапия ВВК должна быть комплексной, поэтапной, включать средства, направленные на гибель клеток гриба, ликвидацию предрасполагающих факторов и на коррекцию сопутствующих заболеваний.

Актуальная проблема резистентности грибковой инфекции к антимикотическим средствам наиболее часто определена исходной их резистентностью в результате отсутствия взаимодействия препарата с мишенью, которое приводит к выживанию гриба. Приобретенная резистентность формируется во время лечения штаммов, раннее чувствительных к применяемому препарату, и связана с мутациями грибов, а также развитием резистентности к разным антимикотическим соединениям одновременно (так называемой перекрестной резистентности). В настоящее время выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиокконазолу и флуконазолу, итраконазолу и кетоконазолу [23].

Показанием к лечению ВВК является наличие клинических проявлений и диагноз ВВК, подтвержденный обнаружением *Candida spp.* в ходе лабораторных исследований. В то же время проведение терапии не показано при обнаружении *Candida spp.* у женщин без клинических проявлений (кандидоносительство).

Механизм действия всех противогрибковых препаратов — нарушение синтеза эргостерола на различных этапах, приводящее к образованию дефектов в мембране клеточной стенки гриба. В зависимости от дозы антимикотики проявляют либо фунгистатическое, либо фунгицидное действие [22].

Спектр антимикотических препаратов местного (интравагинального) и системного (перорального) применения весьма широк. Как правило, при впервые выявленном заболевании назначают препараты местного действия, преимуществами которых являются отсутствие системного влияния на организм, поскольку они не всасываются из влагалища, и небольшое количество побочных эффектов, а также возможность создания высокой концентрации антимикотика непосредственно в зоне поражения.

Тактика ведения больных ВВК в значительной степени зависит от формы течения и этиологической структуры инфекционно-воспалительного процесса. Ограниченный поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек можно успешно лечить средствами для местного применения. На сегодняшний день оправдан поиск антимикотиков с широким спектром действия, которые охватывали бы все виды грибов рода *Candida* и другие патогенные дрожжевые грибы, грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, включая анаэробные, а также простейшие [22].

Поскольку локальные и системные антимикотики продемонстрировали схожую эффективность в лечении неосложненного ВВК, оба варианта терапии получили в рекомендациях уровень доказательности А1 (доказательства получены посредством метаанализа данных рандомизированных контролируемых исследований). Согласно международным рекомендациям, терапия неосложненного ВВК препаратами азолового ряда, независимо от способа их применения (системно или местно), позволяет уменьшить клинические симптомы ВВК при отрицательных результатах бактериологического исследования после окончания курса терапии у 80–90% пациенток [24].

Лечение РВВК проводится в два этапа. Цель первого этапа — купирование обострения заболевания. Второй этап подразумевает назначение курса длительной супрессивной терапии. При РВВК рекомендовано применение местнодействующих препаратов из группы азолов курсом до 14 дней или флуконазола в дозе 150 мг перорально дважды с интервалами в 72 часа. При развитии рецидивов заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам для отдельного эпизода; если рецидивы развивались более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии [25].

В последние годы в гинекологической практике часто применяют фентиконазол (препарат Ломексин) — имидазольное производное с широким спектром противогрибковой, а также противотрихомонадной и антибактериальной активности, синтезированное компанией Recordati Industria Chimica & Farmaceutica (Италия) для местного лечения поверхностных микозов и ВВК. Фентиконазол — вещество из группы азолов с уникальным строением молекулы, обеспечивающим этому препарату отличное от других антимикотических средств фунгицидное и фунгистатическое действие. Фентиконазол нарушает структуру клеточной мембраны гриба и провоцирует его саморазрушение за счет ингибирования синтеза ферментов, отвечающих за адгезию патогенного гриба к эпителиоцитам слизистых оболочек, а также дезактивацию важного антимикробного барьера — IgA. В результате препарат блокирует факторы патогенности дрожжевого гриба — гифы.

Фунгицидный механизм действия связан с ингибированием синтеза эргостерола клеточной стенки гриба. Цитотоксичность препарата обусловлена нарушением синтеза эргостерола и цитомембранной проницаемости и блокадой цитохромоксидазной активности в результате потери энергетического потенциала. В отличие от других известных азольных соединений фентиконазол блокирует синтез ферментов дрожжеподобными грибами при применении минимальных доз лекарственного вещества.

Кроме того, фентиконазол обладает выраженным антибактериальным действием, угнетая размножение грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.), а также активностью в отношении *Trichomonas vaginalis*, есть данные и об активности в отношении *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Trichophyton* ssp., *Microsporium* ssp., *Epidermophyton floccosum*, *Bacillus subtilis*, *Gardnerella vaginalis*, следовательно, возможно его применение при микстинфекциях [26].

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: 2%-ный вагинальный крем и вагинальные капсулы в дозах 600 мг и 1000 мг. При неосложненном (остром) ВВК препарат применяется по 600 мг в виде капсул во влагалище дважды с интервалом в 3 дня или в дозе 1000 мг интравагинально однократно. Возможно применение 2%-ного вагинального крема 1–2 раза в сутки в течение 7 дней. Возможность однократного или двукратного применения препарата в виде капсул способствует высокой комплаентности пациенток.

С целью оценки клинической и микробиологической эффективности и безопасности применения фентиконазола на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» проведено обследование 30 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $26,3 \pm 1,2$ года) [27]. Обследование включало общеклиническое исследование, микроскопию вагинального мазка, культуральное исследование отделяемого влагалища, ПЦР в режиме реального времени и расширенную кольпоскопию.

Препарат назначали в виде влагалищных капсул по 600 мг в сутки, дважды, с интервалом в 3 дня. Контрольное обследование проводили через 7–10 дней и 1 месяц после применения препарата.

При обращении все женщины отмечали зуд и выделения из половых путей, 7 (23,3%) предъявляли жалобы на жжение и дискомфорт, 9 (30,0%) — на явления дизурии, 11 (36,7%) — на диспареунию. Микробиологическое исследование показало, что у 22 (73,3%) женщин имел место ВВК, у 6 (20,0%) — в сочетании с бактериальным вагинозом, у 2 (6,7%) — с выделением условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, клебсиеллы, энтерококка) в высоком титре.

Клинико-лабораторное обследование после проведенной терапии свидетельствовало об эффективности препарата у 29 (96,7%) пациенток с субъективным и объективным улучшением и исчезновением симптомов ВВК. Все пациентки (100%) отметили значительную положительную динамику уже на 2–3-и сутки терапии (уменьшились зуд, жжение, дискомфорт и дизурия). Побочные реакции не наблюдались ни в одном случае.

Данное исследование показало, что фентиконазол является эффективным средством лечения, хорошо переносится

женщинами, удобен в применении, быстро купирует симптомы, уменьшает процент рецидивов, не оказывает системное влияние на организм и способствует повышению эффективности терапии ВВК. Препарат может быть рекомендован в терапии как острого ВВК, так и РВВК у небеременных и некормлящих женщин [27].

Результаты исследования И.О. Маловой (2016) также продемонстрировали высокую эффективность фентиконазола: при остром ВВК полное клиническое и микологическое излечение при однократном применении в дозе 600 мг достигнуто в 100% случаев; при РВВК при лечении двумя капсулами в дозе 600 мг — в 96,5% случаев [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациенток с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) должен быть дифференцированным в зависимости от клинической формы, тяжести течения, predisposing факторов и сопутствующих заболеваний. Комплексный подход и выбор антимикотических средств широкого спектра действия в терапии ВВК позволяют повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Mills B.B. Vaginitis: beyond the basics. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017; 44(2): 159–77.
- Sobel J.D. Genital candidiasis. *Medicine.* 2014; 42(7): 364–8.
- Delaloye J., Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence.* 2014; 5(1): 161–9.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е., ред. *Гинекология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B., Radzinskii V.E., red. *Ginekologiya: national'noe rukovodstvo.* М.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinskii V.E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii.* М.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 s. (in Russian)]
- Wachtler B., Wilson D., Haedicke K., Dalle F., Hube B. From attachment to damage: defined genes of *Candida albicans* mediate adhesion, invasion and damage during interaction with oral epithelial cells. *PLoS One.* 2011; 6: e17046.
- Sherry L., Kean R., McKlound E., O'Donnell L.E., Metcalfe R., Jones B.L. et al. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(9): e01065–17.
- Zordan R., Cormack B. Adhesins on opportunistic fungal pathogens. In: Calderone R.A., Clancy C.J., ed. *Candida and candidiasis.* Washington: ASM Press; 2012: 243–259.
- Zhang Y., Li W., Chu M., Chen H., Yu H., Fang C. et al. The AAA ATPase Vps4 plays important roles in *Candida albicans* hyphal formation and is inhibited by DBE9. *Mycopathologia.* 2016; 181(5–6): 329–39.
- Murciano C., Moyes D.L., Runglall M., Tobouti P., Islam A., Hoyer L.L. et al. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One.* 2012; 7: e33362.
- Garcia M.C., Lee J.T., Ramsok C.B., Alsteens D., Dufrene Y.F., Lipke P.N. A role for amyloid in cell aggregation and biofilm formation. *PLoS One.* 2011; 6: e17632.
- Nobile C.J., Johnson A.D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev. Microbiol.* 2015; 69: 71–92.
- Rane H.S., Hardison S., Botelho C., Bernardo S.M., Wormley F.Jr., Lee S.A. *Candida albicans* VPS4 contributes differentially to epithelial and mucosal pathogenesis. *Virulence.* 2014; 5(8): 810–8.
- Hong E., Dixit S., Fidel P.L., Bradford J., Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2014; 18(1): 31–8.
- Fox E.P., Nobile C.J. A sticky situation: untangling the transcriptional network controlling biofilm development in *Candida albicans*. *Transcription.* 2012; 3(6): 315–22.
- Nett J.E., Zarnowski R., Cabezas-Olcoz J., Brooks E.G., Bernhardt J., Marchillo K. et al. Host contributions to construction of three device-associated *Candida* biofilms. *Infect. Immun.* 2015; 83(12): 4630–8.
- Zarnowski R., Westler W.M., Lacmbouh G.A., Marita J.M., Bothe J.R., Bernhardt J. et al. Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia. *MBio.* 2014; 5(4): e01333–14.
- Fox E.P., Cowley E.S., Nobile C.J., Hartooni N., Newman D.K., Johnson A.D. Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Curr. Biol.* 2014; 24(20): 2411–16.
- Байрамова Г.Р. Современный взгляд на проблему хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2008; 4: 52–6. [Bairamova G.R. *Sovremennyy vzglyad na problemu khronicheskogo retsidiviruyushchego vulvovaginal'nogo kandidoza.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008; 4: 52–6. (in Russian)]
- Centers for Disease Control (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf> (дата обращения — 15.02.2018).
- Donders G.G., Bellen G., Mendling W. Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 70(4): 306–21.
- Байрамова Г.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2013. 46 с. [Bairamova G.R. *Retcidiviruyushchii vulvovaginal'nyi kandidoz: klinika, diagnostika, lechenie: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M.; 2013. 46 s. (in Russian)]*
- Прилепская В.Н., Мирзабаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполухина И.А., Байрамова Г.Р., ред. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. М.; 2013. 47 с. [Prilepskaya V.N., Mirzabaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bairamova G.R., red. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie zabolevanii, soprovozhdayushchikhsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putei. M.; 2013. 47 s. (in Russian)]*
- Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S.; European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS.* 2011; 22(8): 421–9.
- Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Ткаченко Л.В. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2015; 11: 121–5. [Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Tkachenko L.V. *Vozmozhnosti mestnykh form protivogribkovykh sredstv v lechenii genital'nogo kandidoza.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 11: 121–5. (in Russian)]
- Иванова И.И., Степанян А.В., Джобова Э.М., Доброхотова Ю.Э. Опыт применения фентиконазола в лечении кандидозного вульвовагинита. *Гинекология.* 2012; 14(1): 72–4. [Ivanova I.I., Stepanyan A.V., Dzhobova E.M., Dobrokhotova Yu.E. *Opyt primeneniya fentikonazola v lechenii kandidoznogo vulvovaginita.* *Ginekologiya.* 2012; 14(1): 72–4. (in Russian)]
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Байрамова Г.Р., Иванова Е.В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2012; 7: 79–82. [Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Bairamova G.R., Ivanova E.V. *Sovremennyye vozmozhnosti effektivnogo lecheniya vulvovaginal'nogo kandidoza.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 7: 79–82. (in Russian)]
- Малова И.О. Эффективность азоловых препаратов при остром вульвовагинальном кандидозе. *Акушерство и гинекология.* 2016; 10: 109–14. [Malova I.O. *Effektivnost' azolovykh preparatov pri ostrom vulvovaginal'nom kandidoze.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 10: 109–14. (in Russian)]