

Клінічні аспекти ефективності та безпечності лікування хворих із хронічним кандидозом статевих органів препаратом ітраконазолу (Ітракон, Фармак)

Ю.В. Андрашко^{1,2}, І.І. Хаща^{1,2}, Т.І. Чечерська^{1,2}, Г.М. Коваль¹

¹Ужгородський Національний Університет

²Медичний центр «Асклепій», м. Ужгород

Наявність 4 або більше загострень протягом року розцінюється як хронічний або рецидивний кандидозний вульвовагініт (ХКВВ). У випадках ХКВВ є необхідним звертати увагу на можливу супутню мікрофлору, оскільки саме вона може виступати основним тригером рецидивів. Ітраконазол (Ітракон, Фармак) є ефективним препаратом для лікування ХКВВ і має хороший профіль безпеки.

Ключові слова: хронічний кандидозний вульвовагініт, Ітракон, ітраконазол, *Candida*.

Кандидозний вульвовагініт (КВВ) залишається актуальною проблемою в сучасних умовах, незважаючи на застосування нових протигрибкових препаратів та схем лікування. До 25-річного віку більше ніж у 50% жінок діагностують КВВ. У 75% жінок репродуктивного віку протягом життя відбувається хоча б один епізод хвороби. Більшість жінок на певному життєвому етапі інфікуються *Candida*, близько 20% жінок є безсимптомними носіями.

Збудник КВВ — гриби *Candida*, найчастіше *Candida albicans* (за даними різних досліджень – від 65% до 95%), рідше – інші види грибів цього роду. Симптоми молочниці також можуть бути спричинені *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*. Інші види *Candida* зазвичай виявляють у складних випадках КВВ, особливо тоді, коли лікування першої лінії було неефективним, та у пацієнтів з імунodefіцитом [1].

Кандидозна інфекція може виникати в результаті використання антибіотиків широкого спектра дії (особливо Цефтріаксон), імуносупресивної терапії. Загострення можливе під час вагітності, що спричинено змінами рівня естрогенів та фізіологічною імуносупресією.

У певній категорії жінок кандидоз набуває хронічного перебігу. Наявність 4 або більше загострень протягом року розцінюють як хронічний або рецидивний циклічний кандидоз (ХКВВ). Причини розвитку рецидивного кандидозу різноманітні та потребують додаткових методів діагностики.

Є декілька теорій хронічного кандидозу. Одна з них стверджує, що резервуаром інфекції є травний тракт, постійно колонізований грибами роду *Candida*, і рецидиви є результатом повторного зараження піхви [2]. Ця теорія заснована на дослідженні, проведеному в кінці 70-х років ХХ ст., в якому було виявлено зв'язок між ректальними і вагінальними культурами майже у 100% жінок з ХКВВ [3].

Статева теорія передачі розглядає партнера як джерело повторного зараження. Близько 20% партнерів жінок з ХКВВ мають ті самі види дріжджових грибів у ротовій порожнині, на пальцях або на статевих ділянках [4]. Однак у більшості випадків у партнерів культури негативні, таким чином не вони є джерелом реінфекції. Тому, з точки зору деяких авторів, лікування партнера не має ніякого впливу на ризик реінфекції у жінки [5, 6].

Вагінальна теорія рецидиву стверджує, що навіть після лікування у деяких жінок зберігається незначна кількість

дріжджових грибів. Тому актуалізація сприятливих умов та відповідно зростання кількості грибів формує новий епізод КВВ [7]. Доведено, що один і той самий штам *C. albicans* призводить до рецидивів хвороби у жінок протягом років і після повторних курсів лікування. Відповідно до цієї точки зору, повторні епізоди не є результатом реінфекції, а, скоріш за все, спровоковані тригерами.

Багато досліджень в даній час зосереджені на можливих порушеннях місцевої вагінальної імунної відповіді на дріжджові гриби. ХКВВ розвивається ендогенно, розвиток зумовлений не лише властивостями збудника, а й ослабленням резистентності організму. Особливу роль у розвитку КВВ відіграють імунodefіцитні стани. Важливе значення для захисту організму від кандидозної інфекції мають клітинні фактори імунітету (іноді кандидоз навіть розглядається, як один із проявів імунологічної недостатності, особливо недостатності Т-ланки), нейтрофільний фагоцитоз та функціонування натуральних кілерів [8].

Нерідко має місце комбінація різних факторів, що спричинює хронічний перебіг інфекції. Необхідно в таких випадках виключати важку екстрагенітальну патологію (патологія щитоподібної залози, цукровий діабет, зловживання новоутворення), виявляти супутні запальні процеси статевих органів, оцінювати гормональні зміни в статевій сфері, врахувати різні метаболічні розлади, насамперед, порушення вуглеводного обміну, визначити емоційний стан пацієнтки, опитати про використання різних подразнювальних побутових засобів, вивчити спадковість.

Останнім часом відзначається збільшення питомої ваги (до 30%) *Candida non-albicans* у загальній структурі дріжджової інфекції у пацієнток з вульвовагінальним кандидозом, що супроводжується значною різноманітністю клінічної симптоматики і появою резистентності до препаратів, що використовувалися раніше [9, 10]. Проблема вибору методики та пошуку найбільш клінічно ефективних і безпечних лікарських засобів терапії вульвовагінального кандидозу досі залишається актуальною. Схема лікування цього захворювання обов'язково повинна включати антимікотичний препарат, що має одночасно фунгістатичний і фунгіцидний ефекти.

Таким чином, питання ефективного лікування жінок з ХКВВ та їхніх партнерів залишається актуальною проблемою в практиці гінеколога і дерматовенеролога.

Мета дослідження: виявити роль супутньої та асоційованої мікрофлори, метаболічних та гормональних порушень у розвитку ХКВВ та ефективність і безпечність його лікування препаратом ітраконазол (Ітракон, Фармак). Препарат є генериком, що виробляється національним виробником і містить діючу речовину, що походить від ітразолу, котрий активно діє проти широкої групи різних грибів, у тому числі і дріжджоподібних *Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Азоли діють на етапі переходу ланостерину в ергостерол і жирні кислоти, пригнічуючи ферменти цитохрому Р450, С-оксидазу і С14-диметилазу, що веде до порушення проникності клітинної

стілки гриба, накопиченню азольного препарату в клітині, змінах текучості мембран клітини, що росте, посиленню фагоцитозу і, як наслідок, до припинення росту клітин гриба.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У групу дослідження були внесені пацієнтки з клінічними і лабораторними ознаками КВВ, в яких протягом одного року відзначалося чотири і більше загострень кандидозу, тобто з діагнозом ХКВВ, а також їх партнери. Діагноз встановлювали на основі скарг, характерної клінічної картини та перебігу захворювання. У всіх пацієнток були виявлені типові симптоми КВВ: свербіж, печіння, гіперемія слизової оболонки піхви і вульви, патологічні вагінальні виділення білого творожистого та іншого вигляду, набряк слизової оболонки піхви.

Усього нами було обстежено і проліковано 30 пацієнтів (20 жінок віком 20–55 років та 10 чоловіків віком 25–45 років).

Після загального клінічного обстеження і забору матеріалів для дослідження пацієнти отримували лікування препаратом ітраконазол (Ітракон, Фармак), по 100 мг два рази на добу протягом 7 днів, потім по 100 мг у перший день менструального циклу – 3 цикли. Було проведено 4 візити – на 1, 7, 14-й дні лікування та через 3 міс. Після закінчення основного курсу лікування спостереження за пацієнтами тривало 6 міс для вивчення протирецидивного ефекту застосованої схеми лікування ітраконазолом.

Згідно з розробленим протоколом, на першому візиті усім учасникам дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало збір анамнезу та скарг, анкетування за спеціально розробленим опитувальником щодо стану здоров'я, оцінювання клінічного стану пацієнток і пацієнтів, зовнішній огляд, огляд у дзеркалах, кольпоскопія, бактеріоскопічне та бактеріологічне (культуральна діагностика, визначення чутливості) дослідження взятого матеріалу. Також, додатково досліджували метаболічні та гормональні показники. Особливості вуглеводного метаболізму визначали шляхом проведення аналізу крові на рівень глюкози та інсуліну з розрахунком індексу НОМА. Гормональний статус у жінок вивчали шляхом визначення рівня естрадіолу і прогестерону на 21–22-й дні менструального циклу. Для виключення інфікування специфічною мікрофлорою (*C. trachomatis*, *Mycoplasmaspp.*, *Ureaplasmaspp.* та ін.) було проведено діагностику методом полімеразної ланцюгової реакції.

Забір мікробіологічних зразків проводили у жінок з піхви, відхідника та ротової порожнини, у чоловіків – голівки статевого члена, відхідника і ротової порожнини для визначення мікрофлори при першому візиті, в подальшому на 7, 14-й дні лікування та через 3 міс. Забір проб здійснювали разовими стерильними тампонами з транспортним середовищем Amies («NuovaARTASA», Італія) та висівом на відповідні поживні середовища безпосередньо після їх забору з метою подальшого виділення чистих культур. На жовтково-сольовий агар (ЖСА) для виділення та ідентифікації стафілококів, на кров'яний агар (КА) відповідно – для виявлення патогенних піогенних коків і грамотригативних бактерій, картопляний та лактоагар для виявлення біфідо- і лактобактерій, неселективне хромогенне середовище уриселект агар для виявлення мікроорганізмів з сечостатевого та травного тракту *E. Coli* (рожеві колонії), *Enterococcus* (сині колонії), *Proteus* (коричневі колонії); KES-групи (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), канді-селект 4 агар для ідентифікації *C. albicans*, *tropicalis*, *glabrata*, *krusei* [11].

Після забору матеріалу ідентифікацію клінічних ізолятів було проведено в два етапи. Перший полягав у використанні класичних методів для визначення родової належності бактерій, проведення тестів на каталазу, плазмокоагулазу, ОХУ, КОН тощо. На другому і третьому етапі було використано ідентифікаційні системи API-20 Staph, API Strep, API NE, API 32E.

Виділені та ідентифіковані штами досліджували на їхню чутливість до сучасних антибіотиків на середовищі АГВ та Мюллера–Хілтона диско-дифузійним методом за Кірбі–Бауер

з використанням дисків виробництва фірм BioRad та OXOID у автоматичному режимі їх нанесення. Як тест-культури для перевірки придатності антибіотиків для досліджень використовували еталонні штами бактерій: *S. aureus* ATCC 25923 (F-49), *E. coli* ATCC 25922 (F-50), *K. pneumoniae* ATCC13883, *C. albicans*. Залежно від діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками штами відносили до чутливих, помірно стійких або стійких (резистентних). При оцінюванні активності антибіотиків користувалися критеріями виробника дисків, а також стандартами EUCAST [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив даного захворювання на загальний стан жінки та якість її життя вивчали на основі аналізу анкет, що заповнювалися при першому візиті. Установлено, що свербіж різного ступеня інтенсивності турбував усіх хворих. Зокрема, 50% з них відзначали середній ступінь, по 25% відчували значний і незначний ступінь інтенсивності. По 25% опитаних жінок зазначили на помірний і середній ступінь вираженості відчуття печіння і поколювання у місці ураження, інші 50% жінок цих симптомів не відчувала. Кількість рецидивів протягом останнього року понад 5 відзначили 50% жінок, друга половина хворих вказувала на 4–5 загострень за рік. 90% опитаних жінок підкреслили значний та дуже значний вплив захворювання на своє щоденне життя, 40% повідомили про значне порушення загального стану. Під час опитування на предмет можливої причини загострення 80% жінок відзначали передменструальний період, що може бути пов'язане з гормональними порушеннями, а 20% хворих повідомили про інші фактори. Серед чоловіків – статевих партнерів клінічних ознак кандидозу статевих органів не було виявлено в жодному випадку. Таким чином, ХКВВ є захворюванням, яке часто призводить до порушення загального стану жінок та має серйозний вплив на якість їхнього щоденного життя.

Вплив гормональних порушень у жінок на рецидивний характер перебігу ХКВВ вивчали за показниками рівнів естрадіолу та прогестерону в середині 2-ї фази менструального циклу. Показники гормонального фону у жінок з ХКВВ відповідали нормі в усіх випадках. Це свідчить, що в обстежених жінок хронічний характер перебігу КВВ не був пов'язаний з гормональними порушеннями у статевій сфері.

Тільки у 3 жінок індекс НОМА перевищив показники норми (N до 2 одиниць), що склало 15% з 20 обстежених. Однак і в цих випадках середній показник індексу НОМА незначно перевищував норму і склав $2,29 \pm 0,15$.

Таким чином, у жінок обстежуваної групи порушення обміну вуглеводів також не було визначальним фактором загострення ХКВВ.

Згідно з отриманими результатами мікологічного дослідження у 100% пацієнтів на першому візиті виявлено гриби роду *Candida* у великій кількості. На першому візиті у 90% обстежуваних було виявлено *C. albicans*, у 10% інші види *Candida* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*). У 25% пацієнток спостерігалась комбінація між різними видами кандид. Такі комбінації були виявлені у жінок, які раніше вже неодноразово лікувалися і отримували різні протигрибкові препарати. Також заслуговує на увагу факт, що саме в таких пацієнток визначалися комбінації грибової мікрофлори з високопатогенними мікроорганізмами (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, високопатогенні та резистентні *E.coli*).

Якщо при першому візиті в усіх мазках з 3 точок було виявлено *Candida*, то при четвертому візиті з ротової порожнини та піхви дріжджові гриби вже не виявлялися, а в 95% пацієнтів *Candida* зберігалися тільки у відхіднику. Цей факт є підтвердженням існуючих даних про те, що саме пряма кишка є можливим резервуаром грибової інфекції. У статевих партнерів в основному виявляли *C. albicans*, але виявлені колонії були пооди-

Чутливість *Candida spp.* до протигрибкових препаратів

Препарат	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
Клотримазол	+	+++	+++	++++
Амфотерицин Б	++	+++	+++	++
Еконазол	+++	++++	++++	++++
Кетоконазол	++	+++	+++	++
Міконазол	+++	++++	++++	++++
Ністатин	++	++	++	+++
Флюконазол	+	+++	+++	++
Вориконазол	++	++	+++	+++
Ітраконазол	+++	++++	++++	++++

нокими, що не є клінічно значущим фактором. Отже, на фоні переважної колонізації *C. albicans* організму (особливо прямої кишки) у жінок з ХКВВ спостерігаються грибові та грибово-мікробні асоціації, насамперед у тих випадках, коли раніше проводили протигрибкове лікування.

Проведено також дослідження чутливості різних типів *Candida spp.* до основних протигрибкових препаратів. Дані представлені в таблиці.

Згідно з отриманими результатами чутливість до ітраконазолу зберігається на високому рівні при різних типах *Candida*, а протигрибкова ефективність ітраконазолу є однією з найвищих серед сучасних антимікотичних препаратів.

Результати мікробіологічного дослідження свідчать, що при першому візиті у піхві у всіх пацієнток була виявлена відсутність лакто- та біфідобактерій, що свідчить про порушення, насамперед, природних факторів захисту і може вважатися одним з основних маркерів дисбактеріозу та відповідно тригером ХКВВ. У переважній більшості пацієнток (95%) було виявлено *E.coli* у всіх мазках, в 60% пацієнтів виявлені ентерококи, протей. Це дозволяє нам стверджувати, що саме порушення нормального біоценозу піхви у вигляді відсутності захисних бактерій та наявності патогенної мікрофлори є причиною неспецифічного запального процесу слизової оболонки піхви і фактором, що провокує рецидиви кандидозу.

Клінічний перебіг захворювання після проведеного лікування характеризувався нормалізацією стану переважної більшості пацієнток вже на момент другого візиту; 85% пацієнток відзначили на цей час відсутність попередніх скарг і покращання загального стану. Клінічний ефект при огляді під час другого візиту полягав у майже повній відсутності характерних виділень та ознак запального процесу у вигляді гіперемії та набряку слизової оболонки піхви. В інших 15% пацієнток відповідно нормалізація зафіксована на третьому візиті. Ці факти дозволяють підтвердити високу лікувальну ефективність ітраконазолу при застосуванні наведеної схеми. Переносимість ітраконазолу під час лікування була задовільною, побічних ефектів виявлено не було, всі пацієнти завершили терапевтичний курс.

Клінічна нормалізація стану жінок з ХКВВ після лікування поєднувалася із відповідними мікробіологічними та мікологічними змінами. За результатами обстеження під час другого та третього візитів ми отримали чітке зниження кількості грибів роду *Candida*, а також супутньої мікрофлори. Але на четвертому візиті знову відзначали у 75% пацієнтів появу численних колоній грибів, а також активацію супутньої мікрофлори, але відсутність клінічного рецидиву.

Таким чином, ітраконазол як діюча речовина, крім чіткої протимікробної дії, чинить також антибактеріальну, адже згідно з даними мікробіологічних досліджень виявлено чітке зниження кількості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Спостереження за пролікованими пацієнтками протягом 6 міс виявило рецидиви у 15% жінок. Таким чином, **більшість**

жінок (85%) після проведеного лікування відзначили довготривалий клінічний ефект, що дозволяє рекомендувати Ітракон в якості високоєфективного засобу лікування ХКВВ.

Аналіз отриманих результатів також свідчить про недоцільність лікування партнера (чоловіка) від кандидозу, якщо у нього немає чіткої клінічної картини.

На нашу думку, призначення ітраконазолу з протирецидивною метою протягом 3–6 менструальних циклів поспіль недоцільне, оскільки формує резистентність до препарату. При ХКВВ основним завданням лікування, крім власне протигрибкового, є вплив на супутню мікрофлору, що є провокувальним чинником патологічного процесу, а також відновлення нормального біоценозу.

Із сучасної точки зору нормальну мікрофлору розглядають як сукупність мікробіоценозів, які займають численні екологічні ніші на шкірі та слизових оболонках. Зміна кількості того чи іншого мікроорганізму у відповідному біотопі є сигналом до адаптивних або незворотних змін у відповідному ланцюжку мікроекологічної системи. Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів у жінок є її різноманітний склад – протягом усього життя до неї входять облигатні та факультативні анаеробні мікроорганізми і в значно меншій кількості – аеробні та мікроаерофільні.

Надмірний ріст патогенних мікроорганізмів, пов'язаний з утворенням протеолітичних ферментів і поліамінів, призводить до порушення бар'єрної функції слизової оболонки піхви, посилення транссудації та підвищеного злучення епітеліальних клітин з наступним активним ростом грибів роду *Candida*. Наявність кількох збудників посилює агресивність кожного з учасників асоціацій. Це створює певні труднощі при побудові тактики комплексного терапевтичного втручання. Тому, на нашу думку, дуже важливим є взяття повноцінних мікробіологічних зразків з метою визначення не тільки грибової мікрофлори, але й іншої супутньої.

ВИСНОВКИ

1. У випадках хронічного кандидозного вульвовагінозу (ХВВК) є необхідним звертати увагу на можливу супутню мікрофлору, оскільки саме вона може виступає основним тригером рецидивів.
2. Ітракон (МНН – ітраконазол, Фармак) є ефективним препаратом для лікування ХКВВ і має дуже добрий профіль безпеки.
3. Тривалість лікування жінок з ХКВВ протягом 7 днів є достатньою; вживання Ітракону в 1-й день під час трьох менструацій є недоцільним, оскільки сприяє розвитку резистентності до препарату.
4. Лікування статевих партнерів жінок з ХКВВ без клінічної картини кандидозу, на нашу думку, є недоцільним.
5. Для запобігання рецидивам кандидозного ураження та асоційованої з ним патогенної мікрофлори, необхідним є відновлення біоценозів всіх біотопів організму.

ІТРАКОН®

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ЛІКАРІВ
(для розповсюдження на спеціалізованих семінарах,
конференціях, симпозиумах з медичної тематики)

ітраконазол, протигрибковий препарат з широким спектром дії!¹



✓ впливає на всі підвиди роду Кандида¹

✓ створює прицільні терапевтичні концентрації протягом усього курсу лікування¹

✓ має активний метаболіт, що пролонгує терапевтичну дію¹

Застосовується для лікування гострого та хронічного рецидивуючого ВВК¹

Джерело інформації:
1 – Інструкція для медичного застосування препарату Ітракон капсули №6 і №15 по 100 мг.

Склад. Діюча речовина: itraconazole; 1 капсула містить ітраконазол, pellets в перерахуванні на ітраконазол 100мг; Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТС J02A C02. **Показання.** Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками: вульвовагінальний кандидоз; дерматологічні/офтальмологічні грибові захворювання; дерматомикоз, висіркоподібний лишай, грибовий кератит; оральний кандидоз; оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами; системні мікози: системний аспергілез або кандидоз, криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт); імуноослабленим пацієнтам та всім

пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи Ітракон® призначається лише у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами; гістоплазмоз, споротрихоз, паракоцидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози. **Побічні реакції.** Найбільш розповсюджені побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту; диспепсія, нудота, біль у животі, здуття, запор; з боку центральної нервової системи: головний біль; алергічні реакції: свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, застійна серцева недо-

статність та набряк легень. Фармакодинаміка. Ітраконазол – похідне триазолу. Активний щодо інфекцій, спричинених дерматофітами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дріжджами (Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Candida spp., включаючи C. albicans, C. glabrata та C. krusei), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis та іншими різновидами дріжджів та грибків. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Клинические аспекты эффективности и безопасности лечения больных с хроническим кандидозом половых органов препаратом итраконазола (Итракон, Фармак)
Ю.В. Андрашко, И.И. Хаца, Т.И. Чечерская, Г.Н. Коваль

Clinical aspects of efficacy and safety of treatment patients with chronic genital candidiasis with Itraconazole (Itrakon, Pharmak)
Y. Andrashko, I. Khashcha, T. Checherska, G. Koval

Наличие 4 или более обострений в течение года расценивается как хронический или рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (ХКВВ). В случаях ХКВВ необходимо обращать внимание на возможную сопутствующую микрофлору, поскольку именно она может выступать основным триггером рецидивов. Итраконазол (Итракон, Фармак) является эффективным препаратом для лечения ХКВВ и имеет хороший профиль безопасности.

The presence of 4 or more exacerbations during the year is considered as chronic or recurrent candidiasis. In this diagnosis is necessary to pay attention to the possible association microflora, because it can be the main trigger of relapse. Itraconazole (Itrakon, Pharmak) is an effective treatment for chronic candidiasis and has a good safety profile.

Ключевые слова: хронический кандидозный вульвовагинит, Итракон, итраконазол, *Candida*.

Key words: chronic vulvovaginal candidiasis, Itrakon, itraconazole, *Candida*.

Сведения об авторах

Надо ли указывать два места работы?

Андрашко Юрий Владимирович – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. Медицинский Центр «Асклепий», 88000, г. Ужгород, ул. Другетов, 97. E-mail: andrashkoy@gmail.com

Хаца Иван Иванович – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. Медицинский Центр «Асклепий», 88000, г. Ужгород, ул. Другетов, 97.

Чечерская Татьяна Ивановна – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. Медицинский Центр «Асклепий», 88000, г. Ужгород, ул. Другетов, 97. E-mail: tatiana.checherska@gmail.com

Коваль Галина Николаевна – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. E-mail: koval_gm@mail.ru.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sobel, Jack. «Vulvovaginal Candidiasis». UpToDate. Retrieved 26 February 2012.
2. Miles MR, Olsen L, Rogers A. Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir. JAMA. 1977;238:1836–7.
3. Fong IW. The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis. Clin Invest Med. 1994;17:426–31.
4. O'Connor MI, Sobel JD. Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: identification and strain differentiation of *Candida albicans*. J Infect Dis. 1986;154:358–63.
5. Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. Genitourin Med. 1992;68:174–6.
6. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol. 1998;178:203–11.
7. Vazquez JA, Sobel JD, Demetriou R, Vaishampayan J, Lynch M, Zervos MJ. Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis. 1994;170:1566–9/
8. Fidel PL, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev. 1996;9:335–48.
9. Сидорова И.С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова. – М.: Практическая медицина. – 2007. – С. 80.
10. Голубничая В.М. Дослідження чутливості до протигрибкових препаратів грибів роду *Candida*, виділених від безплідних жінок / В.М. Голубничая // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 1 (39). – С. 44–46.
11. Мікробіологічна діагностика кандидозної інфекції: методичні рекомендації для практикуючих лікарів та лікарів-інтернів / Укладачі: М.М. Каплін, В.М. Голубничая. – Суми: Видавництво СумДУ, 2006. – 32 с
12. Голубничая В.Н. Оценка воспроизводимости результатов при определении чувствительности к антимикотикам методом дисков / В. Н. Голубничая // Проблемы медицинской микологии: тезисы докладов. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 70–71.
13. Каплин Н.Н. Диагностика кандидоза / Н.Н. Каплин, В.Н. Голубничая // Проблемы медицинской микологии: тезисы докладов. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 26–27.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014