

Беременность и вагинальный кандидоз: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Т.Э.Карпетян

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий
(дир. – акад. РАМН Г.Т.Сухих) Москва, Россия

Урогенитальные инфекции являются одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии [1, 4, 54, 67, 71, 72, 74, 75, 84, 87]. Реальную клиническую значимость представляет проблема вагинального кандидоза (ВК), частота которого составляет 40–45% в структуре инфекционной патологии женских половых путей [4, 14, 47]. Генитальная инфекция, вызванная дрожжеподобными грибами рода *Candida*, широко распространена. Так, 75% женщин репродуктивного возраста по меньшей мере 1 раз в жизни переносят ВК [14, 18, 64]. Грибы рода *Candida* стали четвертыми в ряду наиболее часто встречающихся микроорганизмов, выделяемых из крови госпитализированных пациентов [3, 20, 92].

ВК – заболевание слизистой оболочки нижних отделов гениталий, выявляемость которого возросла более чем в 3 раза в последнее десятилетие и составляет до 1/3 случаев инфекционной патологии нижних отделов половой системы [78]. Частота ВК среди беременных достигает 35–40% [8, 14, 17, 29, 30, 50–52]. Актуальность проблемы ВК в акушерстве обусловлена высокой частотой развития осложнений беременности, которые сопровождают это заболевание (невынашивание беременности на любом сроке, несвоевременное излитие околоплодных вод, хориоамниоцит, плацентит, мертворождение, риск антенатального и интранатально-

го инфицирования плода и рождение детей с признаками внутриутробной инфекции), а также развитием гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде [19, 40, 53, 56, 60, 67, 84, 86, 89–91]. Несмотря на то что грибы рода *Candida* не являются возбудителями эндометрита, они существенно снижают колонизационную резистентность слизистой оболочки влагалища, что способствует дополнительному заселению его условно-патогенной флорой, которая может стать причиной восходящей инфекции.

Регистрируемое возрастание частоты ВК у беременных в виде моноинфекции или в сочетании с другими генитальными инфекциями является доказанным фактором риска развития микоза у новорожденных, что реализуется путем внутриутробного и постнатального инфицирования [7, 11, 56, 57]. Анализ инфицирования новорожденных грибами рода *Candida* в перинатальном центре показал, что заражение новорожденных происходит материнскими штаммами *Candida* [29, 33, 36], при этом одинаково часто у рожавших самостоятельно или с применением кесарева сечения [13, 54].

У новорожденных частота инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных грибами рода *Candida*, достигает 25,8% с тенденцией к дальнейшему росту [36]. Так, 20% новорожденных, матери которых инфицирова-

ны грибами рода *Candida*, имеют проявления кандидоза. При заражении плода развивается кандидоз полости рта у новорожденного с распространением на пищевод, а затем и другие органы [43]. Кандидозный стоматит – самое частое проявление кандидоза у новорожденных детей, клинические проявления которого возникают обычно в начале 2-й недели жизни младенца. У некоторых детей при определенных условиях на 5–10-й день жизни появляются симптомы грибкового поражения кожи и слизистых оболочек. Провоцирующими факторами могут стать ранний перевод на искусственное вскармливание и использование смесей с повышенным содержанием сахара, недостаточное питание и снижение массы тела [26].

Ребенок может инфицироваться грибами и после рождения: на окружающих предметах грибы сохраняются до 15 сут, на руках матери и медперсонала – от 15 мин до 2 ч [53].

В настоящее время известно более 150 видов грибов рода *Candida* – *albicans*, *krusei*, *glabrata*, *parapsilosis*, *tropicalis*, *kefir*, *famata*, *lusitaniae*, *guilliermondii* [67, 78]. Однако основную роль в возникновении заболевания играет вид *C. albicans*, являющийся возбудителем кандидоза в 84–95% случаев [78].

Грибы рода *Candida* – представители условно-патогенной группы микроорганизмов, являются факультативными анаэробами [25, 79]. Дрожжевая клетка

Патология беременности

имеет шестислойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с розетками гликогена с большим количеством рибосом, несколько мелких и центральную вакуолю, ограниченных мембраной, крупное ядро, ядерную мембрану и митохондрии. Клеточная стенка активно участвует в клеточном метаболизме. Имеющиеся в ней полисахариды обладают антигенными свойствами. Для *C. albicans* характерен тропизм к тканям, богатым гликогеном. Наибольшую роль в процессах адгезии и инвазии дрожжевых грибов играют протеины клеточной стенки [59, 81, 85, 91]. По мнению ряда авторов, основной причиной неэффективности антимикотической терапии является защищенность кандид, благодаря плотной микрокапсуле [70, 78].

Дрожжеподобные грибы, не имея истинного мицелия, образуют псевдомицелий, формирующийся за счет удлинения клеток гриба и расположения их в цепи. В местах соединения псевдомицелия грибы могут образовывать бластоспоры (группы почкующихся клеток), а внутри псевдомицелия формируются вздутия, из которых в дальнейшем формируются хламидоспоры [73].

Патогенез кандидоза изучен достаточно хорошо. В развитии воспалительного процесса ведущее место отводится патогенным факторам, к которым относятся ферменты и эндотоксины *Candida spp.* – эластазы, протеазы [85].

В развитии микотического процесса начальным этапом является адгезия грибов, которые взаимодействуют с рецепторами эпителиоцитов слизистых оболочек. При этом адгезивная способность кандид различна у разных штаммов. На втором этапе происходит инвазия грибов в эпителий, подавление клеточных и тканевых защитных механизмов, появление тканевых реакций [5, 40, 42].

Известно, что воспалительный процесс, вызываемый кандидами, чаще возникает и локализуется в поверхностных слоях влажной слизистой оболочки эпителия. Инвазия грибов может препятствовать внедрению в эпителий гранулоцитов и десквамация эпителия. Способностью элиминировать дрожжевые клетки, помимо нейтрофилов, обладают и макрофаги [39, 70, 91]. Таким образом, возникает баланс между макроорганизмом, препятствующим развитию заболевания, и дрожжевыми клетками, которые не могут проникнуть в более глубокие слои эпителия. В дальнейшем при нарушении баланса происходит обострение ВК.

Так, эндокринопатии выявлены у каждой второй пациентки с ВК [21, 91], а пациентки с железодефицитной анемией, новообразованиями, туберкулезом, тяжелыми гнойными процессами и другой патологией входят в группу риска по возникновению кандидоза [48, 61].

ВК у беременных встречается в 2 раза чаще, чем у небеременных, создавая серьезную угрозу здоровью матери, плода и новорожденного [29, 30, 36, 49–53, 57, 68, 82, 86].

Одной из основных особенностей ВК во время беременности является частое сочетание микотической инфекции с условно-патогенной микрофлорой, обладающей высокой ферментативной активностью и создающей благоприятные условия для внедрения грибов в ткани. Так, при анализе микрофлоры у беременных с ВК выявляется высокая частота дисбиозов: *Gardnerella vaginalis* в высоких титрах у 24% женщин, аэробы (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermitis*, *Streptococcus agalactiae*) – у 20% беременных. Отмечается и уменьшение количества лактобактерий [7].

По данным многих исследований, частое выявление кандидоза (включая носительство) у беременных связано с изменениями в эндокринной и иммунной системах [12, 23, 49, 51, 66, 70]. Изменения гормонального баланса, в частности гиперэстрогения, способствуют образованию и накоплению гликогена и адгезии грибов кандид в эпителиальных клетках влагалища.

Высокий уровень прогестерона и присутствие в сыворотке крови иммуносупрессорного фактора, связанного с глобулинами, угнетают пролиферацию лимфоцитов в крови беременной, что способствует усилению супрессорной активности Т-клеток.

При беременности происходит угнетение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, что приводит к усилению восприимчивости к инфекции. Также достаточно велико иммуносупрессорное влияние собственных лимфоцитов плода.

Таким образом, иммунная супрессия (изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, влияние собственных лимфоцитов плода), усиление адгезии грибов, подавление фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов способствуют увеличению частоты ВК у беременных [29, 39, 40, 66, 70, 78, 90].

Наиболее выраженная клиническая картина ВК у беременных с преобладанием творожистых выделений характерна для инфицирования грибами *Calbicans* [16]. При заражении *C. glabrata* преобладают молочные выделения. Для *C. guilliermondii* характерны выраженный зуд и дизурия. При инфицировании *C. parapsilosis* практически отсутствуют клинические проявления, но отмечается диспареуния [16].

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют 3 формы микотической инфекции [24]:

1. Бессимптомное кандидоносительство, при котором отсутствуют клинические проявления заболевания; кандиды высеваются в низком титре ($<10^3$ КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов доминируют лактобациллы в большом количестве.

2. Истинный кандидоз, при котором дрожжеподобные грибы являются монозбудителем, вызывая клиническую картину кандидоза. В вагинальном микроценозе преобладают грибы *Candida* ($>10^4$ КОЕ/мл) совместно с высоким титром лактобацилл при от-

сутствии в мазке других условно-патогенных микроорганизмов.

3. Сочетание ВК и бактериального вагиноза, что является часто встречающимся сочетанием во время беременности. Грибы в высоком титре обнаруживаются на фоне массивного количества ($>10^9$ КОЕ/мл) облигатно-анаэробных бактерий и гарднерелл при отсутствии или снижении в вагинальном отделяемом титра лактобацилл.

Что касается вариантов клинического течения ВК, то в настоящее время различают следующие клинические формы [7]:

- кандидоносительство;
- острый ВК-неосложненный;
- острый ВК-осложненный;
- хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз.

Для кандидоносительства характерны отсутствие клинической картины заболевания и выделение при культуральном исследовании дрожжеподобных грибов в количестве ($<10^4$ КОЕ/мл). Кандидоносительство встречается у 20% здоровых женщин [10, 15, 35, 46, 47].

Острый ВК-неосложненный характеризуется острыми клиническими проявлениями (обильные творожистые или сметанообразные белые выделения, отек, гиперемия, высыпания в виде везикул на слизистой оболочке вульвы и влагалища) без провоцирующих факторов в анамнезе. При культуральном исследовании грибы обнаруживаются в большом количестве ($>10^4$ КОЕ/мл) на фоне большого количества лактобацилл ($>10^7$ КОЕ/мл) [7].

Острый ВК-осложненный характеризуется острыми клиническими проявлениями на фоне провоцирующих факторов и предрасполагающих состояний (эндокринопатия, длительная антибактериальная терапия и др.). При культуральном исследовании грибы обнаруживаются также в большом количестве ($>10^4$ КОЕ/мл) в сочетании с лактобациллами [7].

Хронический рецидивирующий ВК характеризуется длительностью заболевания более 2 мес, с клиническими проявлениями различной интенсивности и длительности. Выделения из половых путей – густые, белые, различной интенсивности. Неприятные субъективные ощущения (зуд, гиперемия, отек) слабо выражены или отсутствуют. При культуральном исследовании грибы обнаруживаются в большом количестве ($>10^4$ КОЕ/мл). При хроническом рецидивирующем ВК происходит проникновение грибов в многослойный эпителий с образованием фагосом, в которых кандиды остаются и размножаются [30].

Необходимо отметить, что ВК у беременных имеет определенные клинические особенности: достаточно яркая картина заболевания в большинстве случаев не сопровождается жалобами. У гинекологических больных жалобы могут преобладать над клиническими проявлениями кандидоза [9, 51, 63].

Диагностика ВК базируется как на клинических симптомах заболевания,

Патология беременности

так и на данных лабораторного обследования [41, 64].

При диагностике ВК культуральное исследование позволяет количественно оценить рост *Candida spp.*, провести видовую идентификацию возбудителя и определить чувствительность его к антимикотическим препаратам, а также выявить сопутствующую бактериальную микрофлору [38–40, 50, 62]. Микробиологическое исследование является методом выбора и при контроле эффективности лечения.

Таким образом, диагностика ВК должна быть комплексной – клинко-микробиологической.

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения, так как эффективность традиционных методов часто оказывается недостаточной [65, 69, 80]. Значительные трудности возникают при лечении ВК во время беременности в связи с необходимостью исключить отрицательное влияние препаратов на плод и высокой частотой рецидивов заболевания у беременных [14, 29, 52].

Подходы к лечению ВК во время беременности остаются дискуссионными. Показано ли применение системных антимикотических препаратов или приоритетной должна быть интравагинальная терапия ВК у беременных? Препараты, применяемые у беременных для лечения ВК, должны отвечать следующим требованиям: низкая токсичность для плода и матери, эффективность, переносимость, минимальная частота выработки резистентности у возбудителей [32, 45]. В последние годы значительно расширился арсенал антимикотических средств, появились препараты с улучшенными фармакокинетическими свойствами, меньшей токсичностью и высокой антигрибковой активностью [2, 6, 22, 28, 29, 31, 34, 55, 77, 80, 83, 85, 87].

Препараты для лечения ВК подразделяются на следующие группы [44]:

1. Полиеновый ряд – нистатин, леворин, пимафуцин.
2. Имидазоловый ряд – клотримазол, кетоконазол, миконазол, эконазол.
3. Триазолы – флуконазол, интраконазол.
4. Комбинированные препараты – тержинал, клион Д.

Использование при беременности антимикотических препаратов системного действия ограничено тяжелыми микозами (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиозидоз).

Из системных препаратов триазолового ряда для лечения ВК в гинекологической практике широко применяют флуконазол и интраконазол. Возможно ли использование данных препаратов во время беременности? Сообщения об использовании интраконазола в период беременности у человека отсутствуют. Эмбриотоксичность и тератогенность препарата доказаны в экспериментах с лабораторными животными [68, 76]. Интраконазол отнесен к категории риска С, в связи с чем применение

его для лечения ВК у беременных не показано.

При мониторинге, оценивающем безопасность флуконазола в дозе 150 мг при лечении 289 беременных, не выявлено эмбриональных аномалий. Также была проведена проспективная оценка исходов беременности после применения данного препарата (однократно в дозе 150 мг) в начале беременности в сравнении с беременными, получавшими пимафуцин. Достоверных различий в частоте самопроизвольных прерываний беременности, врожденных пороков развития не выявлено [76]. Несмотря на позитивные данные, флуконазол был отнесен к категории риска С, так как крупномасштабных доказательных исследований по безопасности его применения у беременных не проводилось. Таким образом, системные препараты триазолового ряда отнесены к категории С, и использование их у беременных не показано в настоящее время [44, 68, 76].

Имидазолы (клотримазол, эконазол) и полиеновые препараты (нистатин, пимафуцин) – основа интравагинального лечения ВК у беременных [1, 30, 63, 68, 76, 90]. Интравагинальное применение антимикотиков следует признать предпочтительным из-за резкого снижения системной абсорбции препаратов, что сводит к минимуму потенциальную возможность побочных эффектов [15, 27, 37, 51, 55, 82, 88].

Выбор лекарственных средств для лечения ВК у беременных зависит от срока гестации – полиены в I триместре, препараты имидазолового ряда – во II и в III триместрах беременности.

Одним из первых полиеновых антибиотиков в лечении кандидоза был нистатин, синтезированный в 1951 г. Препарат почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте, и с калом выделяется большая часть лекарственного средства. Желательно местное использование нистатина в виде вагинальных свечей по 100 000 ЕД в течение 7–14 дней.

Пимафуцин (натамицин) – тетраеновый антибиотик полиенового ряда с широким спектром противогрибковой активности, в том числе *Candida albicans* и виды *non-albicans*, не нарушает вагинальный микробиоз и не является токсичным. Натамицин связывается с эргостеролом клеточных мембран гриба, разрушая их и вызывая гибель клетки гриба. Безопасность натамицина связана с отсутствием системной абсорбции, даже при приеме внутрь (кишечно-растворимая таблетированная форма) действие препарата реализуется локально, в просвете кишечника. Пимафуцин можно использовать как во время беременности (начиная с I триместра), так и в период лактации. Применение таблеток рекомендовано лишь при наличии кандидоза желудочно-кишечного тракта [2, 30, 47].

По данным исследований, эффективность интравагинального применения пимафуцина составляет 87% [7]:

- при кандидоносительстве рекомендовано интравагинальное применение свечей пимафуцина по 1 свече (100 мг) на ночь в течение 3 дней;
- при остром неосложненном ВК – по 1 свече (100 мг) интравагинально на ночь в течение 6 дней;
- при остром осложненном ВК – пимафуцин по 100 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 5–7 дней и по 1 свече (100 мг) интравагинально в течение 9 дней;
- при хроническом рецидивирующем ВК – пимафуцин по 100 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7–10 дней и по 1 свече (100 мг) интравагинально в течение 9 дней.

Препараты имидазолового ряда являются также высокоэффективными и малотоксичными. Клотримазол вызывает торможение синтеза нуклеиновых кислот, полисахаридов и липидов клетками гриба. Происходит повреждение клеточной оболочки и увеличение проницаемости оболочек фосфолипидных лизосом. Достаточно высока эффективность клотримазола при интравагинальном применении в течение 6 дней. Противопоказаниями к применению препарата являются I триместр беременности и повышенная чувствительность к клотримазолу.

Эффективным препаратом является Гино-Певарил–150 (по 1 вагинальной свече на ночь в течение 3 дней с 7-дневным интервалом), содержащий в своем составе эконазол нитрат. Препарат обладает выраженным фунгицидным действием, изменяя проницаемость клеточных мембран плода. Эконазол подавляет синтез ферментов, участвующих в липидном метаболизме клетки гриба, разрушает липидосодержащие продукты метаболизма в митохондриях.

В III триместре беременности возможно использование Тержинала. Тержинан предназначен для лечения смешанной инфекции на фоне измененного микробиоза, что характерно для беременности. Эффективность лечения, по данным авторов, составила 74,6% [16]. В состав препарата входят: неомицина сульфат 100 мг – антибиотик аминогликозидного ряда широкого спектра действия; тернидазол 200 мг – производное нитромедазола, обладающий широким спектром антимикробного действия в отношении облигатных анаэробов; нистатин – полиеновый антибиотик в количестве 100 000 ЕД, оказывающий действие на *Candida albicans* [34]. Важным компонентом препарата является преднизолон в микродозах 3 мг, оказывающий противовоспалительное действие. Быстро купируются зуд, жжение, отек и гиперемия. При применении совместно с Тержиномом имозимазы – пролонгированного протеолитического фермента – эффективность лечения возрастает на 18,8%, а рецидивы и сроки лечения уменьшаются вдвое [16]. Имозимазы, не повреждая здоровые ткани, лизируют некротизированные. Некролитическое действие имозимазы ослабляет воспалительную реакцию, оказывает противоотечный эффект,

стимулирует процессы регенерации, рост грануляционной ткани.

Особого внимания заслуживает бессимптомное носительство кандид, при котором происходит периодическая манифестация клинических проявлений и не исключается риск вертикальной передачи кандид. У беременных с кандидоносительством, не получивших лечения ВК, через 2–4 нед появляются выраженные симптомы острого ВК (у 73%), что свидетельствует в пользу обязательной терапии заболевания в период гестации [16].

В связи со снижением иммунореактивности организма, особенно при рецидивирующем течении ВК у беременных, целесообразны инфузия человеческого иммуноглобулина по 25 мл через день трижды или внутримышечные инъекции иммунофана по 1 мл каждые 2 дня (на курс 10 инъекций). Методом выбора для нормализации интерферонового статуса и повышения механизмов внутриклеточной защиты является применение иммуноглобулинового препарата в виде свечей виферона по 500 000 МЕ в течение 10 дней дважды в день [58].

Учитывая частые рецидивы ВК в период гестации, необходимы повторные курсы лечения у беременных с целью предупреждения внутриутробного инфицирования плода.

Таким образом, ВК во время беременности может привести к серьезным осложнениям у матери и вызвать заражение плода и новорожденного. Своевременная диагностика и системная комплексная терапия ВК в период гестации способствуют снижению риска акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.* 2000; 1: 106–9.
2. Байрамова Г.Р. Кандидозная инфекция. Полиеновые антибиотики в лечении вагинального кандидоза. *Гинекология* 2001; 3(6): 212–4.
3. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные представления о вагинальном кандидозе. *Рус. мед. журн.* 2007; 15(11): 934–8.
4. Безнощенко Г.Б. Неоперативная гинекология. М.: Мед. книга, 2001.
5. Быков В.Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1990; 4: 25–8.
6. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С., Максимова В.В. Сравнительные аспекты терапии вагинальных кандидозов. *Здоровье женщины.* 2001; 4: 4–8.
7. Герасимова Н.М., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и др. Тактика врача при урогенитальном кандидозе у беременных и кандидозе кожи и слизистых у новорожденных детей (терапевтические и профилактические аспекты). *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005; (3): 68–73.
8. Кисина В.И. Клинико-микробиологическое обоснование этиопатогенетической терапии инфекционных урогенитальных заболеваний у женщин. *Рос. мед. вестник* 1998; 3: 51–6.
9. Кисина В.И. Комбинированная терапия урогенитальных инфекций в амбулаторной практике. *Consilium medicum* 2005; 7(1): 10–4.
10. Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2000; 2(6): 184–9.
11. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Клишко Н.Н. Кандидоз у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7(2): 189–96.
12. Кравчук Л.А. Лечение вагинитов у беременных – один из принципов профилактики эндометритов после родов. Автореф. дис. – канд. мед. наук. Иркутск, 2000.
13. Краснов М.В. Тест-система для определения антител класса Ig к грибам рода *Candida*. Научно-практическая конференция. Чебоксары. 2006; 68–73.
14. Кузьмин В.Н. Современные аспекты терапии кандидозного вульвовагинита. *Гинекология*. 2003; 5(3): 94–6.
15. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Белобородов С.М. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки. *Гинекология* 2005; 4: 3–5.
16. Кутерт А.Ф., Акудович Н.В., Хороших А.В. и др. Особенности клиники и лечения вагинального кандидоза у беременных в зависимости от вида грибов рода *Candida*. *Гинекология* 2003; 5(5): 190–2.
17. Кузгуров Н.В., Герасимова Н.М., Вишневская И.Ф. Урогенитальный кандидоз. Этиология, патогенез, принципы лечения. Пособие для врачей. Екатеринбург 2002.
18. Курдина М.И., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е., Бузова А.А. Вульвовагинальный кандидоз в клинической больнице. *Акуш. и гинекол.* 2005; 1: 38–40.
19. Лыкина Е.В. Влияние искусственного вскармливания на состояние желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни. Автореф. дис. – канд. мед. наук. М., 2007.
20. Масюкова С.А., Устинов М.В., Ильина И.В. Глубокий кандидоз – актуальность и перспективы проблемы. *Фарматека* 2007; 15: 18–24.
21. Мирзабалаева А.К. Кандидоз и актиномикоз гениталий у женщин. Автореф. дис. – д-ра мед. наук. СПб, 2002.
22. Михалевич С.И., Измайл М.Н., Шевро М.М. Кларитромицин в лечении микоплазмозов у беременных. *Медицина: научно-практический*

Патология беременности

- медицинский журнал в Беларуси. 2005; 3: 44–7.
23. Молодцова ЛЮ. Эффективность "Вобэнзима" в лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2001.
24. Муравьева ВВ. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
25. Николаева ЛП. Кандидозная инфекция. Научно-практическая конференция "Охрана репродуктивного здоровья женщин". Чебоксары. 2004; 221–30.
26. Никонов АП. Диагностика и антимикробная химиотерапия инфекций верхнего отдела генитального тракта. Научно-практическая конференция "Охрана репродуктивного здоровья женщин". Чебоксары. 2004; 5–7.
27. Новиков БН. Оценка клинической эффективности препарата Микогал (омоконазол) при вульвовагинальном кандидозе у беременных. Фарматека. 2004; 15(92): 58–61.
28. Подзолкова НМ, Никитина ТИ, Вакутова ИА. Новый противогрибковый препарат "Залаин" для лечения острого вульвовагинального кандидоза. *Consilium medicum*. 2006; 8(6): 73–6.
29. Прилепская ВН, Анкирская АС, Байрамова ГР, Муравьева ВВ. Вагинальный кандидоз. М., 1997.
30. Прилепская ВН, Байрамова ГР. Применение натамицина в терапии смешанной вагинальной инфекции у женщин в I триместре беременности. Пробл. мед. микол. 2003; 5(2): 123–4.
31. Прилепская ВН, Байрамова ГР. Современные представления о вагинальном кандидозе. Рус. мед. журн. 1998; 6(5): 301–8.
32. Ричардсон МД, Кокки М. Руководство по лечению системных микозов. 1999.
33. Роджерс КА, Бердалл АДж. Рецидивирующей вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения. ИППП. 2000; 3: 24–7.
34. Савичева АМ, Захаревич НН, Михнина ЕА. Применение препарата "Тержинан" при вагинальном кандидозе. Тержинан. Результаты исследований. М., 2000; 7–9.
35. Самойлова АВ, Чебанева ЛВ. Факторы риска развития вагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста. Научно-практическая конференция. Чебоксары. 2006; 57–60.
36. Самсыгина ГА, Буслаева ГН. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни. Пособие для врачей. М., 2004.
37. Сергеев ЮВ, Романовская ТА, Сергеев АЮ. Местная терапия кандидных вульвовагинитов. Рус. мед. журн. 2001; 9(19): 833–5.
38. Сергеев АЮ, Потехин ВЕ. ПЦР-диагностика кандидоза: рациональный подход. Тез. Докл. 1 конференции по генодиагностике заболеваний человека. М., 1999.
39. Сергеев АЮ, Сергеев ЮВ. Иммунопатогенез грибковых инфекций и иммунорекция. В кн: Успехи отечественной иммунологии (под ред. АВ. Караулова). М., 2000; 124–8.
40. Сергеев АЮ, Сергеев ЮВ. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М., 2000; 472.
41. Серов ВН, Твердикова МА, Тюттонник ВЛ. Клиника, диагностика и лечение урогенитального кандидоза. Фарматека. 2004; 15(92): 46–52.
42. Серов ВН, Тюттонник ВЛ. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. Фарматека. 2005; 15(110): 38–43.
43. Сметник ВП, Тумилович ЛГ. Неоперативная гинекология. М.: Мед. информационное агентство, 2002; 328–34.
44. Страчунский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2002.
45. Стриженко ЕА, Иванян АН, Бельская ГД. Применение лекарственных средств у беременных в городах России. Вестн. Смоленской мед. акад. Смоленск, 2004; 32–3.
46. Супотницкий МВ. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М., 2005.
47. Тихомиров АЛ, Олейник ЧГ. Кандидозный вульвовагинит: от этиологии до современных принципов терапии. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М., 2004.
48. Ткачик ИП. Кандидозы: актуальные аспекты проблемы, обоснование этиотропной терапии и профилактики. Клин. антимикотикотер. 2000; 5–6: 47–53.
49. Товстановская ВА, Костенко ОЮ, Шуревская ОД. Вагинальный кандидоз и беременность // Акушерство. Репродуктив. здоровье женщины. 2004; (19): 78–83.
50. Тюттонник ВЛ. Вагинальный кандидоз и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Гинекология. 2001; 3(3): 89–90.
51. Тюттонник ВЛ, Орджоникидзе НВ. Вагинальный кандидоз и беременность. Рус. мед. журн. 2001; 9(19): 833–5.
52. Тюттонник ВЛ. Вагинальный кандидоз у беременных: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Фарматека. 2003; 11(74): 62–5.
53. Фадеев АС, Смирнова ВН, Краснов МВ, Семенова ИЛ. Клинико-эпидемиологические особенности кандидоза у новорожденных детей. Научно-практическая конференция. Чебоксары, 2006; 60–2.
54. Фофанова ИЮ. Применение утрожестана у беременных с угрозой прерывания беременности на фоне микоплазменной инфекции. Гинекология. 2001; 3(2): 41–2.
55. Фофанова ИЮ. Возможности применения препаратов растительного происхождения в акушерстве. Гинекология. 2004; 6(5): 216–9.
56. Чебанева ЛВ, Семенова ИЛ, Виноградова ИВ. Вагинальный кандидоз и кандидоз у новорожденных. Научно-практическая конференция. Чебоксары. 2006; 76–85.
57. Чебанева ЛВ, Семенова ИЛ и др. Кандидоз у новорожденных от матерей с вагинальным кандидозом. Научно-практическая конференция. Чебоксары. 2006; 73–6.
58. Ходжаева ЗС. Вагинальный кандидоз у беременных: принципы этиотропной терапии. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 2000; 2: 79–81.
59. Шлегель Т. Общая микробиология. М., 1980.
60. Adawi D et al. Effect of Lactobacillus supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 2005; 25: 642–7.
61. Ally R, Schurmann D, Kreisel W et al. A randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter Trial of Voriconazole and Fluconazole in the Treatment of Esophageal Candidiasis in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1447–4.
62. Boeke AJ, Dekker JH, Peerbooms PG. A comparison of yield from cervix versus vagina for culturing *Candida albicans* and *Trichomonas vaginalis*. *Genitourin Med* 2003; 69(1): 41–3.
63. Briggs GG, Freeman RK, Jaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2004.
64. Bro F. The diagnosis of candida vaginitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2002; 7(1): 19–22.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Diseases characterized by vaginal discharge section of Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2002; 51(RR-6): 42–8.
66. Corrigan EM, Clancy RL, Dunkley ML et al. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2001; 111(3): 574–8.
67. Edwards JE, Bodey GP, Bouden RA et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infection. *Clin Infect Dis* 1997; 3: 68–73.
68. Ernest JM. Topical Antifungal Agents and Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 19: 587–607.
69. Fetters K et al. Sexually transmitted infections and risk behaviours in women who have sex with women. *Sexually Transmitted Infections* 2000; 76: 345–9.
70. Fidel PL, Barrouse M, Espinosa T et al. An intravaginal live *Candida* challenge humans leads to new hypotheses for immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun* 2004; 72(5): 2939–2944.
71. Guise JM et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *American Journal of Preventive Medicine* 2001; 20(3): 62–72.
72. Hillier S, Holmes KK. Bacterial vaginosis. In: K Holmes et al, eds. *Sexually Transmitted Diseases*. 3rd ed, New York, 1999; 572–4.
73. Hoog GS, Guarro J. Atlas of Clinical fungi. Spain, 1995. Joesoef M, Schmid G. Bacterial vaginosis. *Clinical Evidence* 2003; 9: 1712–20.
74. Kessel KV et al. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis. A systematic review. *Obstet Gyn Survey* 2003; 58(5): 351–8.
75. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal Therapy During Pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1151–60.
76. Kubota T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 1998; 39(4): 213–8.
77. Kwon-Chung KJ, Bennet JE. Medical mycology. Philadelphia, 1992.
78. Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gyn* 2001; 165(4) Pt. 2: 1163–8.
79. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055–61.
80. Mendling W, Seebacher C. Guideline of the German Dermatological Society. *Mycoses* 2003; 46: 365–9.
81. Munoz P, Burillo A, Bonza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 15: 83–90.
82. Olcaupo WA. "Bacteriocins of *Lactobacillus plantarum* stains from fermented foods". *Folia Microbiol* 2003; 41: 130–6.
83. Peltz RK, Lipsitt PA, Suoboda S et al. *Candida* Infections: Outcome and Attributable ICU Costs in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med* 2000; 15: 255–61.
84. Perry C, Whittinton R, McTavish D. Fluconazole. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in vaginal candidiasis. *Drugs* 2005; 49(6): 994–1006.
85. Rode ME, Morgan MA, Rucelli EA et al. *Candida* chorioamnionitis after serial therapeutic amniocenteses: a possible association. *J Perinatol* 2000; 20(5): 335–7.
86. Rowland IR. Role of the Genital Flora in Toxicity and Cancer. Academic Press, 2000; p.127.
87. Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1999; 22: 45–8.
88. Schiffman EJ et al. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr* 2006; 66: 515–20.
89. Simoes JA, Giraldo PC, Faendes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6(3): 129–33.
90. Sobel JD. Mucocutaneous candidiasis in Infectious diseases. New-York, 2000.
91. Yong GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis in pregnancy. *Cochrane Review*. Issue 3. UK, 2005.