

На правах рукописи

Кузнецова Юлия Александровна

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА
У ЖЕНЩИН ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малова Ирина Олеговна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Летяева Ольга Ивановна

(Южно-Уральский государственный медицинский университет, профессор кафедры дерматовенерологии, г. Челябинск)

доктор медицинских наук, доцент

Рахматулина Маргарита Рафиковна

(Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, заместитель директора по научно-клинической работе, г. Москва)

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматологии и иммунопатологии»

Защита состоится «_____» октября 2016 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/395>)

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Изучение этиологической структуры хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВВК) проводилось в различных регионах России. По данным исследований, проведенных в период с 2006 по 2013 год на территориях Московской, Ленинградской и Челябинской области, установлено, что в 85–93 % случаев ХРВВК был обусловлен видом *C. albicans*, на долю видов *C. non-albicans* соответственно пришлось 7–15 % (Байрамова Г. Р., 2013; Семенова И. В., 2013; Симбарская М. Л., 2015). Однако на территории Сибири и Дальнего Востока таких исследований ранее не проводилось.

Анализ литературных источников показал, что частые рецидивы ХРВВК связаны с формированием резистентности грибов *Candida spp.* к системным антимикотикам, а именно флуконазолу как для культур *C. albicans*, так и *C. non-albicans* (Мальбахова Е. Т., 2012; Ventolini G. et al., 2006; Yuan X. R. et al., 2012). Однако по результатам исследований Ю. В. Долго-Сабуровой и соавт. (2014), а также глобального многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk (2003–2008 гг. Россия), 94 % и 97 % культур *Candida spp.* соответственно были чувствительны к флуконазолу (Веселов А. В. и др., 2008).

Данные о чувствительности грибов рода *Candida* на сегодняшний день остаются противоречивыми, следовательно, и лечение пациенток с ХРВВК представляет определенные трудности.

В настоящее время имеются данные, что при ХРВВК постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит кишечник, так как грибы, высеваемые из влагалища, почти всегда обнаруживаются в фекалиях, причем у большинства и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны (Тихомиров А. Л. и др., 2005). У 48 % женщин, страдающих ХРВВК, был диагностирован кандидоз кишечника (Fong I. W., 1994).

По-прежнему интерес представляет поиск взаимосвязи между кандидозным поражением кишечника и хроническим течением воспалительного процесса во влагалище, обусловленного кандидозной инфекцией, а также разработка эффективного комплексного подхода к лечению сочетанной патологии.

Всё вышеизложенное диктует необходимость проведения научных исследований, посвященных проблеме ХРВВК, а именно, изучению региональной этиологической структуры данной патологии и определению чувствительности к антимикотическим препаратам.

Степень разработанности темы. В различных регионах России изучали этиологическую структуру и чувствительность грибов *Candida spp.* к антимикотикам

у пациенток с ХРВВК. Анализ результатов исследований показал, что в этиологической структуре преобладают грибы *C. albicans*, однако данные о чувствительности выделенных культур к антимикотикам значительно различаются. Дисбиоз кишечника у пациенток с ХРВВК не изучался, не оценивались клинические особенности течения воспалительного процесса во влагалище, обусловленного грибами рода *Candida*, протекающего на фоне кандидозного дисбиоза кишечника (КДК). Всё это побудило к проведению настоящего исследования у пациенток с ХРВВК, проживающих на территории Иркутской области.

Цель исследования. Изучить видовой состав *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области, установить чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотикам и на основании результатов исследований обосновать рациональную терапию хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Задачи исследования

1. Изучить видовой состав грибов рода *Candida* при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, выделенных из влагалища и кишечника у женщин Иркутской области в 2009–2012 гг.

2. Изучить чувствительность *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника, диско-диффузионным методом к флуконазолу, итраконазолу, клотримазолу, амфотерицину В, кетоконазолу, нистатину.

3. Провести сравнительный анализ чувствительности грибов рода *Candida* к двум полиеновым антимикотикам: нистатину и натамицину.

4. Проанализировать течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в том числе сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника.

5. Оценить эффективность лечения обострений хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в том числе сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника, натамицином.

6. Провести сравнительный анализ эффективности поддерживающей терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза натамицином, флуконазолом, клотримазолом.

Научная новизна. Исследование показало, что основным возбудителем кандидоза влагалища и кишечника у пациенток с ХРВВК, проживающих на территории Иркутской области, является *C. albicans* (соответственно 80 % и 77,9 %). Удельный вес видов *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*) составил во влагалище

20 %, в кишечнике – 22,1 %. У 89,7 % пациенток культуры грибов рода *Candida*, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичными.

Получены новые данные о чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам у пациенток Иркутской области и доказана наибольшая чувствительность их (100 %) к нистатину как для культур *C. albicans*, так и для *C. non-albicans*. Наименьшая чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из влагалища и кишечника, установлена к системным противогрибковым препаратам и составила 66,7 и 60,4 % к флуконазолу и 63,3 и 69,8 % к итраконазолу соответственно. 100 % культур *C. krusei* и 100 % культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища и кишечника, были резистентны к флуконазолу. 35,5 % культур *C. krusei*, выделенных из влагалища, и 27,3 % культур, выделенных из кишечника, были чувствительны к итраконазолу. 46,2 % культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища, и 100 % культур, выделенных из кишечника, были чувствительны к итраконазолу.

Впервые проведен сравнительный анализ минимальной ингибирующей концентрации натамицина и нистатина. Для изучения минимальной ингибирующей концентрации полиеновых антимикотиков впервые применен метод последовательной экстракции активных веществ. Установлено, что большинство культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища (95,3 %) и кишечника (95,6 %), чувствительны к наиболее низким концентрациям натамицина и 94,6 и 95,6 % соответственно – к высоким концентрациям нистатина.

При обследовании 150 пациенток с ХРВВК, проживающих на территории Иркутской области, у 50 (33,3 %) из них установлен диагноз КДК, который клинически характеризовался снижением аппетита у 90 %, флатуленцией – у 94 %, абдоминальным дискомфортом и метеоризмом – у 80 %, нарушением стула (запоры от 2 до 5 дней – у 48 %, кашицеобразный стул от 1 до 3 раз в сутки – у 52 %).

Установлено, что включение в план лечения обострения ХРВВК в сочетании с КДК натамицина в двух лекарственных формах – вагинальных свечей и пероральных кишечнорастворимых таблеток для одновременной санации двух локусов является высокоэффективным: 100 % этиологической и 100 % клинической излеченности.

Предложена новая схема поддерживающей терапии ХРВВК: интравагинальное назначение натамицина по 100 мг на ночь в течение 3 дней перед очередной менструацией. В настоящем исследовании ее клиническая и этиологическая эффективность составила 98 %.

Теоретическая и практическая значимость. В результате проведенного исследования выявлены эпидемиологические особенности ХРВВК у женщин

Иркутской области в период 2009–2012 гг. В этиологической структуре ХРВБК преобладают грибы *C. albicans*, на долю которых приходится 80 %, на долю *C. non-albicans* – 20 %.

Показана наибольшая чувствительность культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин Иркутской области с ХРВБК, к антимикотику полиенового ряда натамицину и наименьшая чувствительность к системным антимикотикам – флуконазолу и итраконазолу.

Результаты исследования показали высокую клинико-лабораторную эффективность (100 %) натамицина в двух лекарственных формах – влагалищных свечах и пероральных таблетках при лечении обострения у женщин с ХРВБК, протекающего на фоне КДК. Эффективность поддерживающей терапии ХРВБК натамицином по 100 мг 1 раз на ночь в течение трех дней перед менструацией составила 98 %, в то время как флуконазолом по 150 мг 1 раз в неделю перорально – 76 %, клотримазолом по 500 мг 1 раз в неделю интравагинально – 80 %.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины в дизайне динамического клинического наблюдения и лабораторных исследований. В исследовании использованы клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – пациентки, страдающие ХРВБК; предмет исследования – грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища и кишечника.

Положения, выносимые на защиту

1. Видовой состав грибов рода *Candida* у пациенток Иркутской области при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, выделенных из влагалища и кишечника, практически идентичен.

2. Наибольшей активностью по отношению к возбудителям кандидоза влагалища и кишечника обладают полиеновые антимикотики. Чувствительность грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, оказалась наиболее высокой к натамицину и нистатину, а наиболее низкой – к флуконазолу и итраконазолу.

3. Комплексное лечение сочетанного кандидоза влагалища и кишечника натамицином в виде вагинальных свечей и кишечнорастворимых таблеток при обострении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза является высокоэффективным (100 %).

4. Поддерживающая терапия при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе натамицином в форме влагалищных суппозиторияев

превосходит по эффективности (98 %) стандартные методики (прием флуконазола перорально – 76 % и клотримазола внутривлагалищно – 80 %).

Степень достоверности. Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследуемых пациенток (150 женщин), о чём свидетельствуют записи амбулаторных карт, представленных на проверку первичной документации. Диагноз ХРВБК установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания и клинической картины и в дальнейшем подтверждён результатами лабораторных исследований. Оценка динамики состояния пациенток в течение всего периода наблюдения (6 месяцев), а также эффективности проведённой терапии подтверждена статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп определяли с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных признаков использовали дискриминантный анализ, оценивая различие между группами с помощью расстояния Махаланобиса.

Апробация работы. Основные положения исследования были доложены и обсуждены на конференции дерматовенерологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2012), на 79-й и 81-й Всероссийских Байкальских научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2012, 2014), на заседаниях Иркутской региональной общественной организации «Общество дерматовенерологов и косметологов» (Иркутск, 2013, 2014, 2015).

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в исследовании, внедрены в практику работы Иркутского областного кожно-венерологического диспансера, Братского областного кожно-венерологического диспансера, Бурятского республиканского кожно-венерологического диспансера (г. Улан-Уде), Якутского республиканского кожно-венерологического диспансера, Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Хабаровск), Амурского областного кожно-венерологического диспансера (г. Благовещенск), Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Барнаул). Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск), на кафедрах дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета и Сибирского государственного медицинского университета, на кафедре дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии Иркутского государственного медицинского университета. По результатам исследования издано учебное пособие «Хронический урогенитальный кандидоз»

(Иркутск, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 196 источниками, из которых 59 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 37 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован, статистически обработан лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета 24 августа 2012. Для решения поставленных задач в 2009–2012 гг. на базе Центра урогенитальных инфекций факультетских клиник Иркутского государственного медицинского университета было обследовано 150 женщин репродуктивного возраста, у которых был диагностирован ХРВБК. Возраст женщин составил от 16 до 50 лет, основной возрастной группой были пациентки от 20 до 40 лет – 114 (70,0 %) пациенток (средний возраст составил 30,5 года ± 3,5 года). Из исследования были исключены беременные, ВИЧ-инфицированные, получающие иммунную терапию, пациентки с ИППП и тяжелой соматической патологией.

Клиническое обследование включало детализацию жалоб со стороны УГТ и ЖКТ, сбор акушерско-гинекологического анамнеза, анализ факторов риска развития и поддержания хронического воспаления в УГТ. Объективное исследование включало осмотр живота, области паховых складок, пальпацию живота, определение симптома Щеткина-Блюмберга, пальпацию области придатков матки, осмотр наружных половых органов, осмотр стенок влагалища и шейки матки в зеркалах, проведение аминотеста с 10 % КОН, определение pH влагалища при помощи лакмусовой бумаги. Одновременно с этим проводился забор материала для микроскопического и культурального исследования.

Лабораторную диагностику урогенитальных инфекций проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК (2008, 2010, 2012) на базе микробиологического отдела Центра лабораторной диагностики «Мечников»

Иркутского государственного медицинского университета (заведующий Коган Г. Ю.).

Метод световой микроскопии. Исследование нативного и окрашенного по Граму препарата. Материал для исследования: отделяемое уретры, задне-бокового свода влагалища, цервикального канала.

Культуральный метод. Чистую культуру грибов рода *Candida* выделяли на плотной среде Сабуро (производства России, г. Оболенск). Материал для исследования: отделяемое задне-бокового свода влагалища, кал. Исследование проводилось согласно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Анализ кала на дисбиоз проводился у 68 пациенток с наличием грибов *Candida spp.* в кишечнике согласно методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника», утв. Минздравом РСФСР 14.04.1977 г. и Информационному письму № 22-01-11-381 от 22.11.2002 г. «Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника».

Для идентификации вида грибов рода *Candida* использовали хромогенный агар для грибов *Candida* фирмы HiMedia (Индия) согласно инструкции по использованию Hi-Chrom селективного агара для грибов *Candida* (для дифференциации) фирмы HiMedia (2010 г.); тест-системы «AUXACOLOR-2» (Bio-Rad, США; BioMerieux, Франция).

Определение чувствительности выделенных культур грибов рода *Candida* к антимикотикам (флуконазол, клотримазол, нистатин, кетоконазол, итраконазол, амфотерицин В) осуществляли диско-диффузионным методом согласно Методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004 г.).

Определение минимальной концентрации препарата, ингибирующей рост грибов рода *Candida spp.* проводили по отношению к нистатину и натамицину методом серийных разведений согласно Методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004 г.) препарата в плотных средах.

Нистатин и натамицин выделяли из вагинальных свечей, используя метод последовательной исчерпывающей экстракции активных веществ органическими растворителями из водного раствора (Коренман И. М., 1977). Концентрация антимикотиков в серийных разведениях указана в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация нистатина и натамицина в серийных разведениях (мг/мл)

Препарат	1 разведение	2 разведение	3 разведение	4 разведение	5 разведение	6 разведение
Нистатин	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81	3,90
Натамицин	100,00	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13

Определение фермента лецитиназы проводилось согласно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Распределение пациенток. Учитывая задачи настоящего исследования, по результатам культурального исследования кала и заключения гастроэнтеролога всех пациенток разделили на две группы:

- первая группа (ХРВВК + КДК) – 50 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в титре 10^4 и более КОЕ/мл из влагалища и кишечника, у всех пациенток выявлен дефицит нормобиоты. Им был установлен диагноз «Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (В 37.3 – по МКБ-10)», «Кандидозный дисбиоз кишечника (В 37.8 – по МКБ-10)»;

- вторая группа (ХРВВК) – 100 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в титре 10^4 и более КОЕ/мл только из влагалища, титр грибов рода *Candida* в кишечнике соответствовал норме. Дефицит нормобиоты в кишечнике не выявлен. Им был установлен диагноз «Хронический рецидивирующий урогенитальный кандидоз (В 37.3 – по МКБ-10)».

Этиотропное лечение. 50 пациенток первой группы (диагноз: ХРВВК + КДК) для лечения обострения ХРВВК получали натамицин вагинальные свечи по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней. Для лечения КДК назначали натамицин в таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день per os в течение 10 дней. Пациенткам этой группы одновременно с натамицином назначался комплексный препарат Бион 3 по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 месяца.

При дерматите пахово-бедренных складок и перианальной области назначали крем, содержащий натамицин 2 % 2 раза в день в течение 7 дней.

Поддерживающая терапия ХРВВК этим пациенткам (1-я группа) проводилась в течение 6 месяцев вагинальными свечами натамицина ежемесячно по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней перед menses.

Сто женщин второй группы (диагноз: ХРВВК) для лечения обострения

получали вагинальные свечи натамицина по 100 мг (1 свеча) в течение 6 дней.

Курс поддерживающей терапии составил 6 месяцев:

50 женщин (гр. 2а) получали вагинальные свечи натамицина по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней ежемесячно перед menses. 25 женщин (гр. 2б) получали Флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю, 25 (гр. 2в) – Клотримазол (вагинальные таблетки) 500 мг 1 раз в неделю.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, BIOSTAT, STATISTICA 6.1 (AXXR01E749701FA). Оценка статистической достоверной значимости различий клинически сравниваемых групп была проведена с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$; χ^2 ($p < 0,0001$); Z-критерия, отличия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$. На основании таблиц сопряженности были определены частоты (%) для качественных показателей с определением стандартной ошибки. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных показателей был использован пошаговый дискриминантный анализ, оценку различий между исследуемыми группами выражали расстоянием Махалонобиса (Реброва О. Ю., 2002; Юнкеров В. И. и др., 2011; Михалевич И. М. и др., 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиота влагалища и кишечника у женщин с ХРВВК. У 150 (100 %) женщин в этиологической структуре ХРВВК превалировали грибы *C. albicans* (80 %), на долю *C. krusei* приходилось 11,3 %, на долю *C. glabrata* – 8,7 %.

Грибы *Candida spp.* были выявлены в кишечнике у 68 (45,3 %) пациенток, их титр грибов рода *Candida* составил 10^4 и более КОЕ/мл. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных из кишечника, представлен: у 77,9 % больных – *C. albicans*, у 16,2 % – *C. krusei*, у 4,4 % – *C. glabrata*, у 1,5 % – *C. tropicalis*.

У 61 (89,7 %) женщины культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 51 (75,0 %) – *C. albicans*, у 8 (11,8 %) – *C. krusei*, у 2 (2,9 %) – *C. glabrata*.

У 50 из 68 пациенток наряду с высокой концентрацией грибов рода *Candida spp.* были выявлены нарушения в составе микробиоты кишечника, у 18 пациенток – дефицита нормобиоты в кишечнике не было выявлено (таблица 2).

Таблица 2 – Микробиота кишечника у женщин с ХРВВК

Состояние микробиоты	Состав микробиоты	n = 68	%
Дисбиоз	Повышение титра грибов рода <i>Candida</i> + снижение титра бифидобактерий + снижение титра лактобактерий	36	52,9
	Повышение титра грибов рода <i>Candida</i> + снижение титра бифидобактерий + снижение титра лактобактерий + снижение титра кишечной палочки	14	20,6
Норма	Титр грибов рода <i>Candida</i> до 10^2 КОЕ/мл + титр бифидобактерий 10^9 КОЕ/мл + титр лактобактерий 10^7 КОЕ/мл	18	26,5

Все пациентки осмотрены гастроэнтерологом, 50 пациенткам установлен диагноз КДК.

По результатам культурального исследования микробиоты кишечника пациентки были разделены на две группы: 1-я – с диагнозом ХРВВК + КДК, 2-я – с диагнозом ХРВВК.

В этиологической структуре микробиоты влагалища у женщин обеих групп преобладали грибы *C. albicans*, на долю которых приходилось 76 и 82 %, на долю *C. krusei* пришлось 20 и 7 %, на долю *C. glabrata* – 4 и 11 % соответственно (таблица 3).

Таблица 3 – Грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища и кишечника у женщин с ХРВВК

<i>Candida spp.</i>	ХРВВК + КДК (1-я группа)				ХРВВК (2-я группа)	
	влагалище		кишечник		n = 100	%
	n = 50	%	n = 50	%		
<i>C. albicans</i>	38	76	35	70	82	82
<i>C. krusei</i>	10	20	11	22	7	7
<i>C. glabrata</i>	2	4	3	6	11	11
<i>C. tropicalis</i>	—	—	1	2	—	—

При этом у 43 (86 %) женщин 1-й группы культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 33 (66 %) – *C. albicans*, у 8 (16 %) – *C. krusei*, у 2 (4 %) – *C. glabrata*.

Лецитиназа, наличие которой указывает на высокую активность гриба, была выявлена у 92 % культур грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, и 96 % культур, выделенных из кишечника.

Повышенное количество лейкоцитов во влагалище отмечалось у женщин обеих групп, процесс был обусловлен только *C. albicans*. Лейкоцитарная реакция во

влагалищных выделениях была более выражена у женщин 2-й группы, у этих же женщин в клинической картине чаще преобладали признаки островоспалительных симптомов (таблица 4).

Таблица 4 – Количество лейкоцитов в отделяемом влагалища у женщин с ХРВВК в зависимости от вида *Candida spp.* (абс./%)

Количество лейкоцитов		ХРВВК + КДК (n = 50)			ХРВВК (n = 100)		
		<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
Во влагалищном отделяемом	до 15	17/34	—	—	22/22	—	—
	выше 15	21/42	10/20	2/4	60/60	7/7	11/22

Чувствительность к антимикотикам грибов *Candida spp.*, выделенных у женщин с ХРВВК, проживающих на территории Иркутской области. Все культуры *Candida spp.* (100 %), выделенные из влагалища и кишечника, были чувствительны к нистатину. Чувствительность грибов *Candida spp.* к остальным антимикотикам была значительно ниже (таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – Чувствительность грибов *Candida spp.* (100 %), выделенных из влагалища у женщин (n = 150) с ХРВВК (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> (n = 120)	120/100	88/70,8	72/60,0	65/54,2	80/66,7	76/63,3
<i>C. krusei</i> (n = 17)	17/100	13/76,5	7/41,2	8/47,1	—	6/35,3
<i>C. glabrata</i> (n = 13)	13/100	10/76,9	6/46,2	5/38,5	—	6/46,2

Таблица 6 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у женщин (n = 68) с ХРВВК (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> (n = 53)	53/100	25/47,2	29/54,7	21/39,6	32/60,4	37/69,8
<i>C. krusei</i> (n = 11)	11/100	6/54,5	5/45,6	—	—	3/27,3
<i>C. glabrata</i> (n = 3)	3/100	2/66,7	—	2/66,7	—	3/100
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	1/100	1/100	—	—	—	—

Чувствительность *C. albicans*, выделенных из двух локусов женщин 1-й группы, была практически идентичной (рисунок 1). Аналогичные результаты получены при исследовании чувствительности *C. non-albicans*.

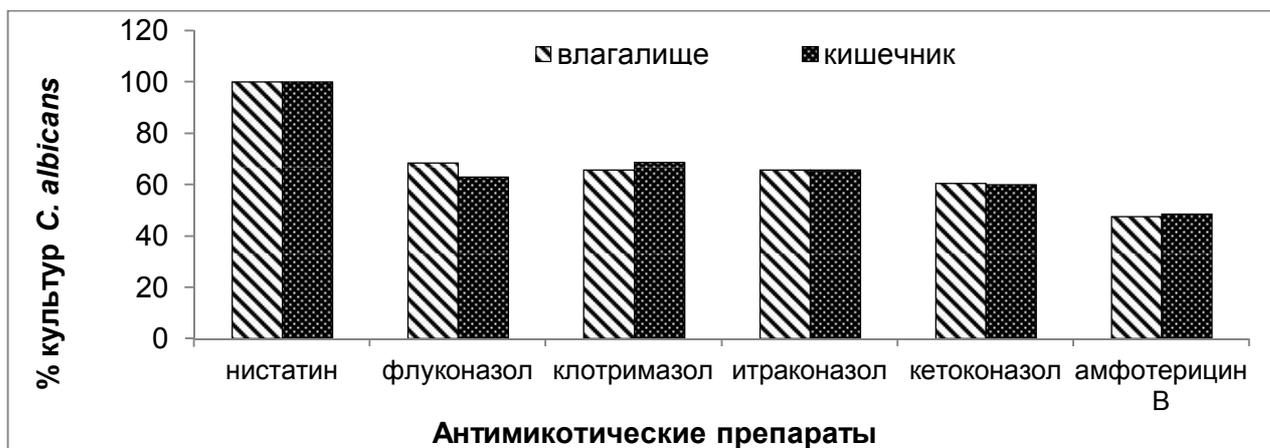


Рисунок 1 – Чувствительность культур *C. albicans*, выделенных из влагалища (n = 38) и кишечника (n = 35), к антимикотикам (диско-диффузионный метод)

Таким образом, основываясь на результатах исследований видового состава грибов *Candida spp.* и их чувствительности к антимикотикам, можно предположить, что у большинства пациенток возбудитель сочетанного кандидозного воспаления УГТ и кишечника единый и, следовательно, рациональным представляется выбор единого препарата для лечения патологического процесса в двух локусах.

Наиболее высокая чувствительность грибов *Candida* была установлена к нистатину – антимикотику полиенового ряда. В настоящее время имеется еще один препарат из этой группы – натамицин, рекомендованный для лечения ХРВВК.

Результаты определения минимальной концентрации препарата, ингибирующей рост (МКПИР) для нистатина и натамицина по отношению ко всем культурам *Candida spp.*, выделенных от женщин с ХРВВК, приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 200), выделенных из влагалища и кишечника, у женщин с ХРВВК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%)

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1-е		2-е		3-е		4-е		5-е		6-е	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. albicans</i> (n = 155)	82/ 52,9	—	62/ 40,0	—	7/ 4,5	5/ 3,2	4/ 2,6	88/ 56,8	—	44/ 28,4	—	18/ 11,6

Продолжение таблицы 7

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1-е		2-е		3-е		4-е		5-е		6-е	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. krusei</i> (n = 28)	25/ 89,3	—	3/ 10,7	—	—	2/ 7,2	—	20/ 71,4	—	5/ 17,6	—	1/ 3,6
<i>C. glabrata</i> (n = 16)	10/ 62,5	—	6/ 37,5	—	—	—	—	11/ 68,6	—	5/ 31,4	—	—
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	1/ 100	—	—	—	—	—	—	—	—	1/ 100	—	—
Примечание. Минимальной концентрацией препаратов считали разведения от 4 до 6.												

Показано, что натамицин активнее нистатина по отношению к грибам рода *Candida*. Для лечения натамицином кандидозного процесса, вызванного всеми видами грибов *Candida spp.*, требуются более низкие концентрации натамицина, чем нистатина.

Течение ХРВВК, в том числе сочетанного с КДК. Анализ продолжительности течения ХРВВК показал, что большая часть пациенток ($62\% \pm 6,9\%$) с сочетанием ХРВВК и КДК страдали ХРВВК более 5 лет, при этом частота обострений у ($62 \pm 6,9$) % пациенток составляла от 5 до 6 раз в год.

Ношение тесного синтетического белья и использование прокладок на каждый день выявлялось достоверно чаще ($78 \pm 5,9$) % у этих же пациенток. Также пациентки этой группы достоверно чаще ($p < 0,05$) практиковали оро-генитальные и ано-генитальные половые контакты.

У женщин с ХРВВК, сочетанным с КДК (52 %), достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, хронический колит, геморрой).

Установлено, что 35 ($70\% \pm 6,8\%$) женщин этой группы предъявляли жалобы на умеренный зуд и 19 ($38\% \pm 6,9\%$) – на умеренное жжение. У них достоверно чаще регистрировались диспареуния ($78\% \pm 5,9\%$) и жалобы на сочетанные боли с локализацией в области кишечника и ОМТ ($74\% \pm 6,2\%$). Достоверно чаще ($p < 0,05$) пациентки с сочетанной патологией указывали на обострение ХРВВК перед очередной менструацией.

У пациенток 1-й группы достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечалось снижение аппетита, флатуленция, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, изменение стула ($48\% \pm 7,1\%$ – запоры, $52\% \pm 7,1\%$ – кашицеобразный от 1 до 3 раз в сутки). Изменения со стороны кишечника выявлялись у значительно меньшего количества женщин 2-й группы (таблица 8).

Таблица 8 – Анамнестические данные у женщин с ХРВВК в отношении кишечника

Изменения		ХРВВК + КДК (1-я группа)		ХРВВК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Аппетит	Снижен	16	32 ± 6,6**	3	3 ± 1,7
Предпочитаемое питание	с избыточным содержанием углеводов	34	68 ± 6,6**	13	13 ± 3,4
Флатуленция		37	74 ± 6,2**	15	15 ± 3,6
Метеоризм, абдоминальный дискомфорт		34	68 ± 6,6**	13	13 ± 3,4
Характер и частота стула	оформленный 1 раз в сутки	—	—	69	69 ± 4,6
	запоры от 2 до 5 дней	24	48 ± 7,1**	7	7 ± 2,6
	кашицеобразный 1–3 раза в сутки	26	52 ± 7,1**	3	3 ± 1,7
Примеси в стуле	слизь	12	24 ± 6,0**	6	6 ± 2,4
Признаки синдрома хронической усталости		16	32 ± 6,6**	12	12 ± 3,2
Примечание. ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой p < 0,05).					

Субъективные симптомы, выявленные со стороны кишечника у пациенток 2-й группы, встречались эпизодически, не носили постоянного характера, и, вероятнее всего, были вызваны другими причинами.

Объективные симптомы воспаления при обострении ХРВВК у большинства женщин 1-й группы достоверно чаще (p < 0,05) соответствовали клинике хронического воспаления: застойная гиперемия, умеренно выраженная инфильтрация, трещины, «кремообразный» налет. У 10 % этих женщин имелись гиперемия пахово-бедренных складок с умеренной инфильтрацией и незначительным шелушением на поверхности с линейными микротрещинами в перианальной области. При микроскопии чешуек с кожи пахово-бедренных складок у этих пациенток были выявлены грибы рода *Candida*. У большинства больных зуд был умеренным (70 % ± 6,8 %).

Обострение ХРВВК у пациенток 2-й группы достоверно чаще (p < 0,05) протекало с признаками острого воспаления: яркая отечная гиперемия, экскориации, «крошковатый» налет. Эти пациентки чаще испытывали интенсивный зуд (57 % ± 5,0 %), умеренное или интенсивное жжение (95 % ± 2,2 %).

Лейкоцитоз во влагилицном отделяемом чаще (78 % ± 4,1 %) регистрировался у женщин 2-й группы, что также подтверждало острый воспалительный процесс.

Результаты лечения женщин с ХРВВК. После лечения обострения ХРВВК натамицином у пациенток обеих групп (100 %) наступило этиологическое выздоровление.

При контроле излеченности больные жалоб не предъявляли, воспалительных явлений со стороны НПО не наблюдалось. У всех пациенток на коже пахово-бедренных складок и перианальной области регрессировали признаки воспаления; количество лейкоцитов в отделяемом влагалища достигло нормы, при микроскопии элементы дрожжеподобных грибов не выявлялись.

После лечения КДК натамицином роста грибов не наблюдалось у 76 % пациенток, у 24 % – титр грибов рода *Candida* составил менее 10^3 КОЕ/мл. После окончания курса лечения препаратом «Бион 3» проводили анализ кала на дисбиоз. У всех женщин наблюдалось восстановление микробиоты кишечника. После лечения аппетит восстановился у всех женщин, практически все пациентки (90 %) достоверно изменили режим и качество питания, придерживаясь сбалансированного рациона. У пациенток регрессировали симптомы со стороны ЖКТ: флатуленция, метеоризм абдоминальный дискомфорт. Стул нормализовался и стал регулярным.

По окончании курса поддерживающей терапии этиологическое выздоровление наступило у 49 (98 %) пациенток 1-й группы. Рецидив был отмечен у одной женщины и был связан с несоблюдением режима введения препарата.

После поддерживающей терапии у 1 пациентки 2-й группы, получавшей натамицин, у 6 пациенток, получавших флуконазол перорально, и 5 пациенток, получавших клотримазол вагинально, развился рецидив ХРВВК.

Пошаговый дискриминантный анализ позволил установить достоверную эффективную значимость натамицина ($p < 0,0001$) для лечения ХРВВК у женщин. На рисунке 2 представлены графики взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленные на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалонобиса.

Эффективность поддерживающей терапии натамицином, флуконазолом и клотримазолом оценили также с использованием z-критерия (таблица 9).

Эффективность лечения женщин с ХРВВК в сочетании с КДК составила: после основного курса терапии 100 %, после поддерживающего курса терапии – 98 %. Натамицин является активным в отношении как *C. albicans*, так и *C. non-albicans* видов. При этом продолжительность основного курса лечения ХРВВК составила 6 дней, продолжительность лечения очага кандидозной инфекции в кишечнике – 10 дней, после чего наступало клиническое и этиологическое выздоровление. Результаты проведенного исследования показали, что для профилактики развития рецидива ХРВВК достаточно поддерживающей терапии 3-дневным циклом (по 1 свече на ночь) 1 раз в месяц перед менструацией в течение 6 месяцев. Переносимость лечения натамицином была хорошей, побочные явления и осложнения не развивались ни у одной пациентки.

График 1

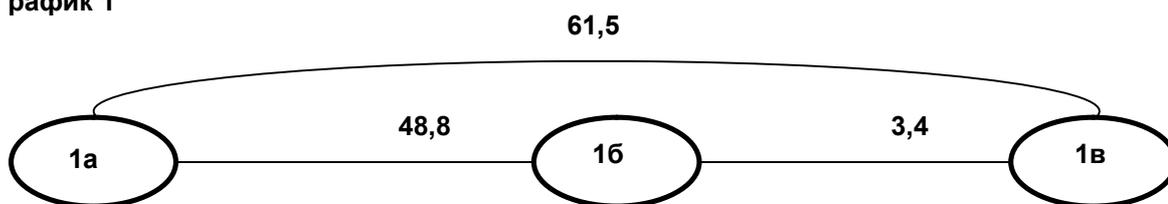
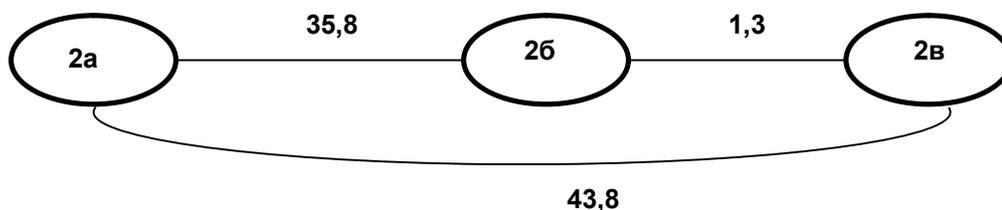


График 2



Примечания: 1а – пациентки 1-й группы до лечения, 1б – пациентки 1-й группы после основного курса лечения натамицином, 1в – пациентки 1-й группы после курса поддерживающей терапии натамицином, 2а – пациентки 2-й группы до лечения, 2б – пациентки 2-й группы после основного курса лечения натамицином, 2в – пациентки 2-й группы после курса поддерживающей терапии натамицином, флуконазолом, клотримазолом.

Рисунок 2 – Схема взаимной близости (удаленности) 1-й и 2-й групп по квадрату расстояния Махалонобиса

Таблица 9 – Эффективность поддерживающей терапии при ХРВВК у женщин

	1-я группа (n = 50) получавшая натамицин	Группа 2а (n = 50), получавшая натамицин	Группа 2б (n = 25), получавшая флуконазол	Группа 2в (n = 25), получавшая клотримазол	Критерий p1 – 2б	Критерий p1 – 2в
Доля излеченности	0,98	0,98	0,76	0,8	0,008	0,024

Примечание: z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза преобладают грибы *C. albicans* (80 %). Доля *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*) составила 20 %. У женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом из кишечника выделены преимущественно *C. albicans* (77,9 %). Доля *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) составила 22,1 %. У 61 (89,7 %) женщины культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 51 (75,0 %) – *C. albicans*, у 8 (11,8 %) – *C. crusei*, у 2 (2,9 %) – *C. glabrata*.

2. Наиболее высокая чувствительность культур *Candida spp.* (*C. albicans* и

C. non-albicans), выделенных из влагалища и кишечника диско-диффузионным методом, установлена к нистатину (100 %). Наименьшая чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из обоих локусов, установлена к системным препаратам: к флуконазолу – 66,7 и 60,4 %, к итраконазолу – 63,3 и 69,8 % соответственно. Чувствительность к клотримазолу составила 73,3 и 47,2 %, к кетоконазолу – 60 и 54,7 %, к амфотерицину В – 54,2 и 39,6 % соответственно из влагалища и кишечника. Установлена 100 % резистентность к флуконазолу культур *C. krusei* и *C. glabrata*, выделенных из влагалища и кишечника. 35,5 % культур *C. krusei*, выделенных из влагалища, и 27,3 % культур, выделенных из кишечника, чувствительны к итраконазолу, 76,5 % и 54,5 % – к клотримазолу, 41,2 % и 45,6 % – к кетоконазолу, 47,1 % и 39,6 % – к амфотерицину В соответственно. 46,2 % культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища, и 100 % культур, выделенных из кишечника, чувствительны к итраконазолу, 76,9 % и 66,7 % – к клотримазолу, 46,2 % и 100 % – к кетоконазолу, 38,5 % и 66,7 % – к амфотерицину В соответственно.

3. Сравнительный анализ показал, что большинство культур *C. albicans* (98,3 %), *C. glabrata* (92,3 %), *C. krusei* (94,1 %) чувствительны к наименьшим концентрациям натамицина. Установлено, что к минимальным концентрациям нистатина чувствительны 6,8 % *C. albicans*, 100 % культур *C. glabrata*, 100 % *C. krusei* чувствительны к высоким концентрациям нистатина.

4. Для клинического течения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника, характерным является:

- наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (болезненность в области кишечника – у 74 %, снижение аппетита – у 90 %, флатуленция – у 94 %, абдоминальный дискомфорт, метеоризм – у 80 %, нарушение стула – у 100 % больных), болезненности в области органов малого таза;

- превалирование в период обострения заболевания гиперемии застойного характера с умеренной инфильтрацией (у 94 % больных);

- более частые обострения – 4 и более раз в год (у 66 % женщин, что чаще, чем у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, не сочетанным с кандидозным дисбиозом кишечника, в 1,5 раза).

5. Эффективность лечения обострения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника, заключающегося в назначении натамицина интравагинально по 100 мг 1 раз в день в течение 6 дней и перорально по 100 мг 4 раза в день в течение 10 дней, составила: этиологическая – 100 % и клиническая – 100 %.

6. Эффективность поддерживающей терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при назначении натамицина по 100 мг на ночь № 3 перед менструацией 1 раз в месяц в течение 6 месяцев составила 98 %, при назначении флуконазола по 150 мг 1 раз в неделю – 76 %, при назначении клотримазола по 500 мг 1 раз в неделю – 80 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая установленную в настоящем исследовании высокую чувствительность грибов *Candida spp.* к натамицину у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области в настоящий период времени, целесообразно назначение лечения как рецидива заболевания, так поддерживающей терапии натамицином.

2. При установленном диагнозе хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза практикующему врачу необходимо установить наличие жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Особенно важно обратить внимание на возможно избыточное содержание углеводов в пищевом рационе, наличие флатуленции, абдоминального дискомфорта и метеоризма, а также изменение стула, присутствие симптомов синдрома хронической усталости. Это дает врачу возможность предположить наличие у пациентки кандидозного дисбиоза кишечника.

3. Для лечения обострения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с выявленными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта препаратом выбора является натамицин, который следует назначать в вагинальных свечах по 100 мг на ночь в течение 6 дней и пероральных таблеток в режиме: 100 мг 4 раза в день в течение 10 дней.

4. Женщинам с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом для поддерживающей терапии целесообразно назначать натамицин (вагинальные свечи) в режиме: 100 мг на ночь в течение 3 дней перед очередной менструацией в течение не менее 6 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Малова, И. О. Урогенитальный кандидоз: современный подход к диагностике и лечению / И. О. Малова, Ю. А. Кузнецова // **Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.** – 2012. – № 1 (20). – С. 45–49.

2. Микробиологическая характеристика хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза в сочетании с кандидозом кишечника / И. О. Малова [и др.; в том числе Ю. А. Кузнецова] // **Сибирский медицинский журнал.** – 2012. – № 1. – С. 91–94.

3. Малова, И. О. Сочетание хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза и кандидоза кишечника / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // **Сибирский медицинский журнал**. – 2012. – № 5. – С. 27–31.
4. Способ подготовки мягких лекарственных форм, содержащих натамицин и нистатин, для определения их противогрибкового действия / **Ю. А. Кузнецова** [и др.] // **Вестник Иркутского государственного технического университета**. – 2013. – № 11. – С. 244–249.
5. Малова, И. О. Рациональный подход к лечению хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза, ассоциированного с кандидозом кишечника / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // **Сибирский медицинский журнал**. – 2014. – № 1. – С. 113–117.
6. Малова, И. О. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida* / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2015. – № 2. – С. 68–75.
7. Малова, И. О. Вульвовагинальный кандидоз и беременность: эффективность натамицина / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 108.
8. Малова, И. О. Чувствительность к антимикотикам *Candida spp.*, выделенных от пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозом урогенитального тракта / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 103.
9. Малова, И. О. Хронический рецидивирующий кандидоз урогенитального тракта в сочетании с избыточным содержанием грибов рода *Candida* в кишечнике / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова**, Г. Ю. Коган // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2012. – № 13. – С. 78–83.
10. Малова, И. О. Клинико-диагностические вопросы при урогенитальном кандидозе и задачи современных лабораторных методов: взгляд практикующего врача / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова**, Г. Ю. Коган // **Справочник заведующего КДЛ**. – 2012. – № 1. – С. 23–29.
11. **Кузнецова, Ю. А.** Сравнительная оценка различных методов противорецидивной терапии хронического урогенитального кандидоз / **Ю. А. Кузнецова**, И. О. Малова // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2014. – № 15. – С. 95–98.
12. Малова, И. О. Лечение урогенитального кандидоза: какие перспективы? / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия : сб. мат. 3-й междисциплинар. науч.-практ. конф. – М., 2010. – С. 46–47.
13. **Кузнецова, Ю. А.** Хронический кандидоз урогенитального тракта в

сочетании с кандидозом кишечника / **Ю. А. Кузнецова** // Актуальные вопросы современной медицины : Всерос. Байкальская науч.-прак. конф. молодых ученых и студентов с междунар. уч. – Иркутск, 2012. – С. 113–114.

14. Малова, И. О. Эффективность натамицина при лечении хронического рецидивирующего кандидоза уrogenитального тракта / И. О. Малова, **Ю. А. Кузнецова** // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии : тезисы научных работ. – Челябинск, 2012. – С. 76–77.

15. **Кузнецова, Ю. А.** Клинические и микробиологические особенности хронического рецидивирующего уrogenитального кандидоза в сочетании с кандидозом кишечника / Ю. А. Кузнецова // Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия : материалы 2-й Всеросс. науч. конф. молодых ученых // Медицинский академический журнал. Приложение. – СПб., 2012. – С. 491–493.

16. **Кузнецова, Ю. А.** К вопросу об эффективности поддерживающей терапии хронического уrogenитального кандидоза / **Ю. А. Кузнецова** // Актуальные вопросы современной медицины : 81-я Всеросс. Байкальская науч.-прак. конф. молодых ученых и студентов с междунар. уч. – Иркутск, 2014. – С. 308–309.

17. Малова, И. О. Чувствительность к антимикотикам грибов рода *Candida* у больных хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом / И. О. Малова, Г. Ю. Коган, **Ю. А. Кузнецова** // Амурская весна 2011 : тез. 10-й межрегион. науч.-прак. конф. дерматовенерологов и косметологов и 12-й краевой конф. дерматовенерологов. – Хабаровск, 2011. – С. 82–84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

УГТ	– уrogenитальный тракт
УГК	– уrogenитальный кандидоз
КВД	– кожно-венерологический диспансер
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ХРВВК	– хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз
ИППП	– инфекции, передаваемые половым путем
КДК	– кандидозный дисбиоз кишечника
ОМТ	– органы малого таза
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
НПО	– наружные половые органы
РОДВК	– Российское Общество дерматовенерологов и косметологов
МКПИР	– минимальная концентрация препарата, ингибирующая рост
<i>C. albicans</i>	– <i>Candida albicans</i>
<i>C. non-albicans</i>	– <i>Candida non-albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	– <i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	– <i>Candida krusei</i>
<i>C. tropicalis</i>	– <i>Candida tropicalis</i>
<i>Candida spp.</i>	– <i>Candida species</i>
нис.	– нистатин
нат.	– натамицин