

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ**

Москва - 2013

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Урогенитальный кандидоз»:

1. Малова Ирина Олеговна – заведующий кафедрой дерматовенерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Иркутск.
2. Рахматулина Маргарита Рафиковна – заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по лечебной работе, доктор медицинских наук, г. Москва.
3. Соколовский Евгений Владиславович - заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
А	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

**Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
В37.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Урогенитальный кандидоз (УГК) – воспалительное заболевание мочеполового тракта, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

К грибам рода *Candida*, вызывающим развитие УГК, относятся *Candida albicans* – доминирующий возбудитель заболевания (около 90-95%), а также *Candida non-albicans* (чаще – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, реже – *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides*), как правило, выявляемые при рецидивирующем УГК, сахарном диабете, ВИЧ-инфекции, постменопаузе. *Candida spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающими тропизмом к тканям, богатым гликогеном (слизистая оболочка влагалища).

УГК является широко распространенным заболеванием, чаще наблюдается у женщин репродуктивного возраста. Частота регистрации кандидозного вульвовагинита составляет 30-45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. По данным исследователей, 70-75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита, при этом у 5-10% из них заболевание приобретает рецидивирующий характер. К 25 годам около 50% женщин, а к началу периода менопаузы – около 75% женщин имеют хотя бы один диагностированный врачом эпизод заболевания. Кандидозный вульвовагинит почти не наблюдается у женщин в постменопаузе, за исключением женщин, получающих заместительную гормональную терапию.

УГК не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако это не исключает возможности возникновения кандидозного баланопостита у мужчин – половых партнеров женщин с УГК.

КЛАССИФИКАЦИЯ

V37.3 Кандидоз вульвы и вагины

V37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций

Кандидозный:

– баланит (N51.2*)

V37.9 Кандидоз неуточненный

Традиционная клиническая классификация УГК, принятая в отечественной литературе, включает в себя острую и хроническую форму в соответствии с характером течения заболевания.

Рядом экспертов предлагается иная клиническая классификация:

- неосложнённый (спорадический) УГК: как правило, вызывается *C.albicans*; является впервые выявленным или развивающимся спорадически (менее 4 раз в год); сопровождается умеренными проявлениями вульвовагинита; наблюдается у женщин, не имеющих факторов риска развития заболевания, сопровождающихся подавлением реактивности организма (сахарный диабет, прием цитостатических, глюкокортикостероидных препаратов и др.);
- осложнённый УГК: как правило, вызывается *Candida non-albicans*; является рецидивирующим (развивается 4 и более раза в год); сопровождается выраженными объективными симптомами вульвовагинита (яркая островоспалительная эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области); наблюдается у женщин, имеющих факторы риска развития заболевания, сопровождающиеся подавлением реактивности организма.

ПОЛУЧЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

При анализе анамнестических данных необходимо учитывать, что изменения вагинального биоценоза могут быть связаны с воздействием различных факторов.

К эндогенным предрасполагающим факторам относят эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение, патология щитовидной железы и др.), фоновые гинекологические заболевания, нарушения местной реактивности. К экзогенным предрасполагающим факторам относят прежде всего прием антибактериальных, глюкокортикостероидных, цитостатических препаратов, иммунодепрессантов, лучевой терапии. Также экзогенными факторами риска развития заболевания являются ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, применение гигиенических прокладок, длительное использование внутриматочных средств, влагалищных диафрагм, спринцевания, использование спермицидов.

Вопрос о причинах формирования рецидивирующего УГК не решен окончательно, так как рецидивирующие формы встречаются и у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска. Ведущее значение придают локальным иммунным нарушениям, обусловленным врожденными качествами эпителиоцитов влагалища.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Женщины:

Субъективные симптомы

- белые или желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные выделения из половых путей, как правило, усиливающиеся перед менструацией;
- зуд и/или жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия).

Объективные симптомы

- гиперемия и отечность в области вульвы, влагалища;
- белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения на слизистой оболочке вульвы и во влагалище;
- трещины кожных покровов и слизистых оболочек в области вульвы, задней спайки влагалища и перианальной области;
- при рецидивирующем кандидозном вульвовагинте может наблюдаться сухость, атрофичность, лихенификация в области поражения, скудные беловатые вагинальные выделения.

К осложнениям урогенитального кандидоза у женщин относится развитие воспалительных заболеваний органов малого таза, возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретроцистит). На фоне урогенитального кандидоза возрастает частота развития осложнений течения беременности, а также увеличивается риск анте- или интранатального инфицирования плода. Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели и преждевременным родам. В послеродовом периоде у женщин возможно развитие кандидозного эндометрита.

У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии).

Мужчины:

Субъективные симптомы

- покраснение и отечность в области головки полового члена;
- зуд и/или жжение на коже и слизистой оболочке аногенитальной области;
- высыпания в области головки полового члена, нередко покрытые белым налетом;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- диспареуния (болезненность во время половых контактов);
- дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании).

Объективные симптомы

- гиперемия и отечность в области головки полового члена;
- высыпания в виде пятен, папул или эрозий в области головки полового члена, нередко покрытые белым налетом;

- трещины в области головки полового члена.

ДИАГНОСТИКА

Верификация диагноза урогенитального кандидоза базируется на результатах лабораторных исследований:

- микроскопического исследования нативных препаратов, препаратов с добавлением 10% раствора КОН и препаратов, окрашенных по Граму (преобладание вегетирующих форм грибов *Candida* – псевдомицелия и почкующихся дрожжевых клеток). Чувствительность микроскопического исследования составляет 65-85%, специфичность (при наличии клинических проявлений) – 100%;
- культурального исследования, которое показано при отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания. Культуральное исследование также может применяться при рецидивирующем течении УГК для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или *non-albicans*) с целью определения тактики лечения. В случаях неудачи проведенной терапии культуральное исследование может использоваться с целью определения чувствительности выделенных грибов *Candida spp.* к антимикотическим препаратам;
- для видовой идентификации грибов рода *Candida* могут быть использованы молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК возбудителя, с использованием тест - систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Необходимость видовой идентификации возбудителя в практическом отношении обусловлена устойчивостью некоторых видов *Candida* к антимикотическим препаратам.

КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

В случае частого рецидивирования УГК после проведенного лечения необходимо проведение дополнительного обследования у специалистов (гинекологов, гинекологов - эндокринологов, эндокринологов, гастроэнтерологов) с целью исключения сопутствующих заболеваний (состояний), которые могут способствовать нарушению нормальной влагалищной микрофлоры.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза.

Выявление элементов *Candida spp.* при микроскопическом исследовании или культуральной идентификации *Candida spp.* при

отсутствии воспалительных симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку 10–20% женщин являются бессимптомными носителями *Candida spp.*

Научными исследованиями, проведенными на основании принципов доказательной медицины, установлено, что частота рецидивов урогенитального кандидоза у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров (В) [22, 28]. При развитии у половых партнеров явлений кандидозного баланопостита и уретрита целесообразно проведение их обследования и при необходимости – лечения.

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей: отсутствие элементов грибов и повышенного количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании, отсутствие роста или значительное снижение концентрации грибов при культуральном исследовании отделяемого мочеполового тракта;
- предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур.

Общие замечания по фармакотерапии

В связи с ростом устойчивости грибов рода *Candida* к системным антимикотическим препаратам, при лечении острого урогенитального кандидоза предпочтительнее назначать местнодействующие лекарственные средства и только при невозможности их использования – системные. Эффективность однократного применения флуконазола 150 мг и местного (интравагинального) лечения сопоставимы (А) [46, 52, 53].

Кремы и суппозитории, используемые для лечения урогенитального кандидоза, изготовлены на масляной основе и могут повредить структуру латексных презервативов и диафрагм.

Целесообразность применения влагалищных спринцеваний для лечения или снижения выраженности клинической симптоматики, а также вагинальных свечей с лактобактериями для нормализации состояния вагинального микроценоза не является доказанной, так как систематические обзоры, рандомизированные, контролируемые исследования, подтверждающие целесообразность их применения, отсутствуют.

Схемы лечения

Лечение кандидоза вульвы и вагины

- натамицин, вагинальные суппозитории (А) 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней [9, 10, 16, 35, 51, 55]
или

- клотримазол, вагинальная таблетка (А) 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней или 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней [18, 40, 42, 46, 52, 53]

или

- клотримазол, крем 1% (А) 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7-14 дней [21, 27, 29, 31, 40, 42]

или

- итраконазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней (D) [17, 18, 46]

или

- миконазол, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (B) [23, 25, 29, 38, 44]

или

- бутконазол, 2% крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном однократно (C) [23, 38, 44]

или

- флуконазол 150 мг перорально однократно (А) [3, 40, 43, 52, 53]

или

- итраконазол 200 мг перорально 1 раз в день в течение 3 дней (C) [27, 32, 43].

При наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита следует увеличить длительность интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10-14 дней (B) [46, 58] или увеличить дозу флуконазола: 150 мг перорально дважды с промежутком в 72 часа (А) [46, 58].

Лечение кандидозного баланопостита

- натамицин, 2% крем 1-2 раза в сутки на пораженную область в течение 7 дней (D) [9, 10, 37]

или

- клотримазол, 1% крем 2 раза в сутки на пораженную область в течение 7 дней (D) [19, 46, 58]

или

- флуконазол 150 мг перорально однократно (А) [3, 40, 52, 53]

или

- итраконазол 200 мг перорально 1 раз в день в течение 3 дней (D) [27, 32, 43].

Лечение хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза

Лечение хронического рецидивирующего УГК проводится в два этапа. Целью первого этапа является купирование рецидива заболевания. Для этого используются схемы лечения, указанные выше.

При хроническом рецидивирующем урогенитальном кандидозе, вызванном чувствительными к азолам *Candida*, рекомендовано применение

местнодействующих азольных препаратов курсом до 14 дней (В) [46, 58] или флуконазола: 150 мг перорально трижды с интервалами в 72 часа (А) [46, 58].

При выявлении *C. non-albicans* целесообразно лечение натамицином: 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6-12 дней (С) [9, 10, 51, 55].

После достижения клинического и микробиологического эффекта рекомендуется второй этап терапии – поддерживающей, в течение 6 месяцев одним из препаратов:

– натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю (С) [9, 10, 51, 55]

или

– клотримазол, вагинальная таблетка 500 мг один раз в неделю (D) [30]

или

- флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю (С) [3, 49].

При развитии обострений заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение рецидива проводится по схемам лечения отдельного эпизода, если обострение развилось более 4 раз за год, следует возобновить курс поддерживающей терапии.

Особые ситуации

Лечение беременных

Применяют местнодействующие антимикотические средства.

– натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3-6 дней (разрешен к применению с 1-го триместра беременности) (С) [9, 10, 15, 16]

или

– клотримазол, вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со 2-го триместра беременности) (В) [46, 58]

или

– клотримазол, 1% крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со 2-го триместра беременности) (В) [46, 58].

Лечение детей

– флуконазол 2 мг на 1 кг массы тела — суточная доза внутрь однократно (В) [2, 46, 58].

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация микроскопической картины и показателей культурального исследования (отсутствие роста культуры грибов на питательной среде или снижение концентрации по сравнению с исходно высокой).

КОНТРОЛЬ ИЗЛЕЧЕННОСТИ

Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

ТАКТИКА ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЯ

Назначение иных препаратов или методик лечения.

В случае УГК, резистентного к стандартной терапии, а также рецидивирующей формы УГК рекомендована видовая идентификация *Candida*, определение чувствительности к антимикотическим препаратам, а также проведение патогенетического лечения, направленного на исключение факторов, предрасполагающих к поддержанию хронического течения заболевания.

Список литературы

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. – 3-е изд., испр. и доп. / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. – 880 с.
2. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М.: Деловой экспресс, 2012. – 112 с.
3. Веселов А.В. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: Результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMISK Disk в России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 345–354.
4. Веселов А.В. Системные антимикотики: состояние и перспективы // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 73–80.
5. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика и принципы терапии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 80 с.
6. Гинекология. Национальное руководство / В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1072 с.
7. Кантин О.М. Влияние кандидоносительства беременных на заболеваемость у детей первого года жизни.// Гинекология. - том 9, №5. - С. 26-28
8. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – 2-е изд. перераб. и допол. – М.: Ви Джи групп, 2008. – 366 с.
9. Мальбахова Е.Т. и др. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам// Акушерство и гинекология. – 2009. - №4. - С.1-4
10. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. и др. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 11–17.
11. Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н., Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. – СПб.: СПбМАПО, 2009. – 60 с.
12. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий в акушерско-гинекологической практике // Status praesens. – 2011. – № 2. – С. 57–60.
13. Мирзабалаева А.К. Проблема кандидоза гениталий в акушерстве и гинекологии // Вопр. акуш., гин. и перинатол. – 2005. – Т. 4, № 5–6. – С. 139–144.
14. Национальное руководство по гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
15. Новиков Б.Н. Клиническая эффективность препарата «Пимафуцин» при вульвовагинальном кандидозе у беременных// Гинекология. – 2007. - том 9, №3. - С. 16-18.
16. Прилепская В.Н., Пикуза В.В. Применение Пимафуцина в лечении вагинального кандидоза // Клиническая фармакология и терапия. - 1994. - № 3. – С.85.
17. Просовецкая А.Л. Новые аспекты в лечении кандидозного вульвовагинита// Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. - № 6. – С.
18. Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л. Кандидозный вульвовагинит: новые возможности фармакотерапии// Венеролог. – 2006. - №10. – С.50-54.
19. Урология. Национальное руководство Под ред. Н.А.Лопаткина. – Издательство ГЭОТАР_Медиа, 2009. – 1024с.
20. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. Грибы рода Candida в кишечнике: клинические аспекты // Пробл. мед. микол. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 4–11.

21. Bingham J. S. Single blind comparison of ketoconazole 200 mg oral tablets and clotrimazole 100 mg vaginal tablets and 1% cream in treating acute vaginal candidosis// *BrJVenerDis.* – 1984. - 60 (3). – P. 175-7.
22. Bisschop M.P. et al. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized control study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1986, 93 (1): 79-81.
23. Bradbeer C.S. et al. Butoconazole and myconazole in treating vaginal candidiasis// *Genitourin Med.* – 1985. 61:270. - P.2
24. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. – 2010. – 410 p.; URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca>.
25. Corson S.L. et al. Terconazole and miconazole cream for treating vulvovaginal candidiasis// *The Journal of Reproduct Med.* – 1991. – v.36, N8. – P.561 – 567.
26. Donders G.G. et al. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis // *Mycoses.* – 2009. – N 54. - P. 39–45.
27. Fong I. W., Bannatyne R. M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis// *GenitourinMed.* – 1993. - 69 (1). – P. 44-46.
28. Ford I.W. et al. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole// *Genitourin-Med.*1992; 68 (3):174-176.
29. Eliot B. W., Howat R. C., Mack A. E. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis// *Br J Obstet Gynaecol.* - 1979. - 86 (7). – P. 572-577.
30. Floyd R., Jr., Hodgson C. One-day treatment of vulvovaginal candidiasis with a 500-mg clotrimazole vaginal tablet compared with a three-day regimen of two 100-mg vaginal tablets daily// *Clin Ther.* – 1986. - 8 (2). – P. 181-186.
31. Emokpare N. A. [Clinical experiences with clotrimazole in treating vaginal candidiasis// *Z Hautkr.* – 1979. - 54 (16). – P. 738-742.
32. Gary E.Stein et al. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis// *Antimicrobial agents and Chemother.* – 1993. – v.37, N1. – P.89-92.
33. Jacqueline M., Achkar et al. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract // *Clin. Microb. Rev.* – 2010. – P. 253 –273.
34. Jobst D., Kraft K. *Candida* species in stool, symptoms and complaints in general practice-a cross-sectional study of 308 outpatients // *Mycoses.* – 2006. – N 49 (5). – P. 415–420.
35. Koch J. Lokalbehandlung von Vaginalmykosen// *Der Allgemeinarzt.* – 1987. - № 7. – P. 460-465.
36. Loendersloot E. W., Goormans E., Wiesenhaan P. E. et al. Efficacy and tolerability of single-dose versus six-day treatment of candidal vulvovaginitis with vaginal tablets of clotrimazole// *Am J Obstet Gynecol.* - 1985. - 152 (2). – P. 953-955.
37. Masterton G. et al. Natamycin in genital candidosis in men// *Brit.J.Vener. Dis.* – 1975. - N51. – P.210 – 212.
38. Myra A. Lappin et al. Effect of Butoconazole Nitrate 2% vaginal cream and Miconazole Nitrate 2% vaginal cream treatments in patients with vulvovaginal candidiasis// *Infectious Diseases in Obstetr and Gynecol.* – 1996. - N4. – P. 323-328.
39. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis// *Cochrane Database Syst Rev.* - 2007. - 17(4):CD002845
40. Odds F.C. *Candida* and Candidosis; a review and bibliography Second ed.London: Bailliere Tindall; 1988.
41. Pappas P. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – N 48. – P. 503–535.

42. Perera J., Seneviratne H. R. Econazole and clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis: a double blind comparative study// *Ceylon Med J.* - 1994. - 39 (3). – P. 132-134.
43. Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials// *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. - 198(2). – P.153-160.
44. Raymond H. et al. Comparison of 3-Day Butoconazole treatment with 7-Day Miconazole treatment for vulvovaginal candidiasis// *The Journal of reproductive Medicine* - 1989. – v.34, N7. – p.479-483.
45. Rex J., Walsh T., Sobel J. et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis // *Clin. Inf. Dis.* – 2000. – N 30. – P. 662–678.
46. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // *Int. J. STD AIDS.* – 2011. – N 22. – P. 421–429.
47. Sobel J. Management of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Unresolved Issues // *Cur. Inf. Dis. Rep.* – 2006. – N 8. – P. 481–486.
48. Sobel J. Vulvovaginal candidosis // *Lancet.* – 2007. – N 369. – P. 1961–1971.
49. Sobel J. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis// *The New England Journal of Med.* – 2004. – v.351. – P.876 – 883.
50. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis. 2007. URL: <http://www.bashh.org/guidelines>.
51. Vartiainen E, Widholm O. A single-blind, group-comparative study to compare the efficacy of Pimafucin 100 mg ovules and Gyno-Daktarin 400 mg vaginal capsules in the treatment of vulvovaginal candidiasis// *Gist-Brocades Documentation.* – 1987. - №451. – P. 1-16.
52. Watson M.C. et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG: an international Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002; 109 (1): 85-95.
53. Watson M.C. et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Update of Cochrane Database Syst Rev, 2001; (1); CD 002845; 11279767. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD 002845.
54. Weinstock H., Berman S., Cates W. Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000 // *Perspect. Sex Reprod. Health.* – 2004. – N 36 (1). – P. 6–10.
55. Wiedey KD, Kompa HE, Franz H. Dosiswirkungen mit dem polyenantimykotikum Natamycin in einem galenisch neu entwickelten Ovulum bei vaginalen Hefeinfektionen// *Mycosen.* – 1984. - 27(8). – P. 415-420.
56. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections: Overviews and Estimates. WHO/ HIV_AIDS/2001.02. – Geneva: World Health Organization. 2001.
57. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
58. Workowski K., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // *MMWR.* – 2010. – Vol. 59 (RR12). – P. 1–110. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>.