МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ДРОЖЖЕЙ РОДА *CANDIDA* К ФЛУКОНАЗОЛУ

(КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье анализируются данные международных и национальных исследований, посвященных изучению резистентности дрожжей рода *Candida* к флуконазолу. Исследования показали, что на формирование резистентности влияют многие факторы: вид дрожжей, выбор антимикотика, географическое расположение страны и т.д. Кроме того, нельзя сбрасывать со счета и социально-экономические и даже политические причины. Частота выявления резистентных штаммов различных видов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу варьирует в разных регионах, по странам одного региона и внутри одной страны может изменяться по годам. Иными словами, формирование резистентности/чувствительности дрожжей к флуконазолу, впрочем как и к другим антимикотикам, носит динамический и, возможно, обратимый характер.

Таким образом, проведенные в последние десятилетия международные и национальные исследования, посвященные изучению формирования резистентности дрожжей рода *Candida* по отношению к азолам, и в частности к флуконазолу, показали, что он по-прежнему является препаратом выбора для лечения кандидозов, в том числе и острого вульвовагинального кандидоза, а также купирования и профилактики обострений рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Одним из самых устойчивых к флуконазолу видов дрожжей был и остается *C. krusei*. Возможно, к этому виду в дальнейшем «присоединятся» другие виды, например *C. inconspicua* и *C. norvegensis*, численность и встречаемость которых пока очень мала, чтобы делать статистически обоснованные выводы.

Ключевые слова: кандидоз, *Candida*, флуконазол, вориконазол, резистентность.

T.M. ZHELTIKOVA, D.Sc. (Biology),

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

MONITORING THE RESISTANCE OF CLINICAL STRAINS OF *CANDIDA* YEAST TO FLUCONAZOLE (A BRIEF LITERATURE REVIEW)

The article analyzes the global and national research on the resistance of *Candida* yeasts to fluconazole. The studies demonstrate that the formation of resistance is determined by many factors: type of yeast, choice of the antimycotic medication, geographical location, etc. In addition, one can not disregard the socio-economic and even political causes. The frequency of detection of drug-resistant strains of different species of *Candida* yeast to fluconazole varies across different regions, between countries of the same region, and may vary from year to year within a country. In other words, the formation of yeast resistance/susceptibility to fluconazole, and to other antifungals alike, is dynamic and may be reversible.

Therefore, both global and national studies conducted over the past decades and devoted to the formation of resistance of *Candida* yeast to azoles, in particular, fluconazole, have shown that it is still the medication of choice for the treatment of candidiasis, including acute vulvovaginal candidiasis, as well as for relief and prevention of exacerbations of recurrent vulvovaginal candidiasis. *C. krusei* was and remains one of the most fluconazole-resistant yeast species. Other species, such as *C. inconspicua* and *C. norvegensis*, the number and incidence of which is too low for the moment to make any statistically valid conclusions, may in the future be added to the list.

Keywords: candidiasis, *Candida*, fluconazole, voriconazole, resistance.

Проблема резистентности организмов к химическим агентам, контролирующим/сдерживающих рост их численности, актуальна для самых различных сфер деятельности человека: медицины, сельского хозяйства, ветеринарии. Грибы рода *Candida* (С.) являются одними из ведущих условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих различные оппортунистические микозы (кандидозы). Флуконазол рассматривается как препарат выбора при многих кандидозах, в том числе и вульвовагинальном (ВВК) [1]. В этой связи формирование резистентности дрожжей рода *Candida* к этому препарату затрудняет, осложняет лечение различных кандидозов. Цель данного обзора – проанализировать данные международных и национальных многолетних исследований, посвященных

изучению и мониторингу эпидемиологии резистентности дрожжей рода *Candida* к флуконазолу.

С 1997 по 2007 г. было проведено глобальное международное исследование ARTEMIS Disk (Global Antifungal Surveillance Program). Целью этого проекта было изучить эпидемиологию дрожжей, вызывающих микозы человека, в первую очередь рода *Candida*. Выявить их резистентность к азолам на примере флуконазола и вориконазола, широко применяемых при лечении кандидозов. С помощью многолетнего мониторинга изучить динамику резистентности у дрожжей в зависимости от географического региона, страны, профиля больничного отделения, клинического материала. В исследование было вовлечено 142 клиники из 41 страны, в т. ч. и России. Были выделены и исследованы

256 882 изолята дрожжей из различных органов (верхних и нижних отделов дыхательных путей, мочевыводящих и половых путей, нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, кожного покрова) и биологических жидкостей человека (кровь, моча). Оценку резистентности проводили по единой методике согласно протоколу CLSI M44-A (диско-диффузионный метод) [2–4]. Референсные препараты флуконазола и вориконазола были предоставлены фармкомпанией Pfizer Pharmaceuticals (Groton, Conn.), которая первая синтезировала флуконазол и является производителем оригинального препарата Дифлюкан. Результаты исследования были опубликованы в научной печати, однако до сих пор их значение невозможно переоценить [5–12]. В настоящее время статьи с результатами работы активно цитируют, а полученные данные продолжают анализировать. В процессе выполнения проекта ARTEMIS Disk были сформулированы несколько важных положений и сделаны выводы, касающиеся резистентности грибов рода *Candida* к азолам, в частности к флуконазолу.

Все графики построены по результатам представленных в таблицах цитируемых работ.

Частота выявления устойчивых штаммов зависит от вида дрожжей и используемого антимикотика.

В настоящее время, по-видимому, нет ни одного специалиста, который бы не разделял эту точку зрения. Однако несомненной заслугой проекта ARTEMIS Disk было продемонстрировать эти факты на большом клиническом и микробиологическом материале на протяжении длительного времени (рис. 1–3). Несмотря на то что спектр видов дрожжей рода *Candida*, являющихся возбудителями кандидозов, постоянно расширяется (в 2005–2007 гг. был выделен 31 вид), доминирующими видами на протяжении всего исследования во всем мире оставались *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*, и их доля от общей численности достигала 92–99,7% [5, 8, 11, 12]. Остальные выявленные виды из рода *Candida* значительно уступают по частоте выявления даже *C. krusei*. Как по численности, так и по частоте выявления абсолютно доминировал *C. albicans*, доля которого в разные годы, в разных странах варьировала от 62,9 до 70,9% от общей численности всех дрожжей рода *Candida* [5, 8, 11, 12], а частота выявления – 83,7–86% [13, 14]. На протяжении исследования возросла доля других видов дрожжей: *C. glabrata* с 10,2 до 11,7%, *C. tropicalis* с 5,4 до 8,0%, *C. parapsilosis* с 4,8 до 5,6%. Особый интерес представляют редко выявляемые виды: *C. rugosa*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, имеющие резистентные штаммы к флуконазолу. Интересно отметить, что в базе данных проекта ARTEMIS Disk 31% изолятов *C. norvegensis* и 75% *C. inconspicua* получены из трех европейских стран: России, Венгрии и Чешской Республики [5].

У 90,2% дрожжей рода *Candida* зарегистрирована чувствительность к флуконазолу. Больше всего чувствительных к флуконазолу штаммов было среди видов *C. albicans* (98,0%), *C. tropicalis* (91,0%), *C. parapsilosis* (93,2%), *C. lusitanae* (92,1%), *C. kefyr* (96,5%), *C. dubliniensis* (96,1%), *C. apicola* (98,2%), *C. intermedia* (95,8%), *C. pulcherrima* (100%), *C. colliculosa* (100%), *C. holmii* (100%), *C. sphaerica* (100%). Однако есть некоторые виды, которые в разной степени проявляли

устойчивость к флуконазолу. Пониженную чувствительность (частота выявления чувствительных штаммов меньше 75%) продемонстрировали виды: *C. glabrata* (68,7%), *C. krusei* (8,6%), *C. guilliermondii* (73,5%), *C. inconspicua* (22,6%), *C. rugosa* (49,9%), *C. norvegensis* (41,9%), *C. valida* (23,8%), *C. humicola* (50%), *C. lambica* (0%), *C. ciferrii* (50%), *C. marina* (0%). При этом только около 30% штаммов, резистентных к флуконазолу, чувствительны к вориконазолу (рис. 2).

Среди доминирующих видов наиболее проблемным с точки зрения резистентности к флуконазолу является *C. krusei*. *C. glabrata* занимает промежуточное положение между чувствительными и резистентными видами. Есть данные, свидетельствующие о том, что до 74% *C. glabrata* чувствительны к флуконазолу, и проблему можно решить, увеличив дозу препарата во время лечения (дозозависимая резистентность) [13, 14]. Была выявлена высокая устойчивость *C. krusei* к флуконазолу (рис. 1) [7]. Однако частота выявления *C. krusei* и доля от общей численности дрожжей, колонизирующих человека, невысока и варьировала на протяжении 1997–2007 гг. от 2,2 до 2,5%.

А.С. Анкирская с сотрудниками в многолетнем исследовании, проведенном с 1997 по 2007 г. на штаммах дрож-

Рисунок 1. Частота выявления (%) устойчивых к флуконазолу штаммов в зависимости от вида дрожжей рода *Candida* [5, 12]

Рисунок 2. Частота выявления (%) устойчивых штаммов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу [5]

Рисунок 3. Частота выявления (%) чувствительных штаммов дрожжей рода *Candida* к различным антимикотикам [16]

жей рода *Candida*, выделенных от пациенток с ВБК, изучали изменение резистентности к различным антимикотикам, широко применяемым в клинической практике (табл. 1). Все полученные штаммы всех видов *Candida* были чувствительны к амфотерицину. Чувствительность/резистентность дрожжей к азоловым антимикотикам, наиболее часто используемым при ВБК, на протяжении 11-летнего исследования колебалась. Однако авторы пришли к выводу, что «за последние десятилетия структура чувствительности/резистентности к современным антимикотикам заметно не менялась, и колебания в отдельные периоды не являются статистически значимыми» [14].

В длительном (с 2003 по 2013 г.) исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, в подавляющем большинстве случаев изоляты *C. albicans*, выделенные от 1 155 пациенток с рецидивирующим ВБК (РВБК), обладали высокой чувствительностью к флуконазолу – 98,8%. Резистентными оказались только 0,5% штаммов *C. albicans*. Вместе с тем среди других видов дрожжей рода *Candida* чувствительность к флуконазолу была зарегистрирована в 53% случаев, а частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов составила 25%. При этом авторы пришли к выводу, что, поскольку к флуконазолу *in vitro* чувствительны 94% возбудителей РВБК, он остается препаратом выбора для лечения РВБК [15].

В Индии было проведено исследование чувствительности к различным антимикотикам штаммов рода *Candida*, выделенных от женщин с ВБК. Чувствительность к флуконазолу была наиболее высокой (рис. 3) [16].

Частота выявления устойчивых штаммов изменяется год от года в разных регионах и странах, зависит от профиля клинического учреждения и клинического материала.

Несмотря на то что во всех исследованных регионах мира (Европа, Латинская и Северная Америка, Африка/Средний Восток, Азиатско-Тихоокеанский регион) в изолятах, выделенных от человека, абсолютно преобладали 5 видов дрожжей рода *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, количественное соотношение видов было различным. Так, например, доля *C. albicans* от общей численности всех дрожжей в Европе, Африке/Среднем Востоке и Азиатско-Тихоокеанском регионе варьировало от 64 до 67%, в Латинской и Северной Америке была ниже и составляла 52 и 49% соответственно. *C. glabrata* наиболее часто выявляли в Северной Америке, а реже всего – в Латинской Америке (21 и 7,4% соответственно), а в остальных регионах доля *C. glabrata* от общей численности всех дрожжей варьировала от 9 до 13%. Такая же вариабельность была зарегистрирована и для других видов [5, 6, 8].

Чувствительность/резистентность к флуконазолу разных штаммов *Candida* значительно варьировала по различным регионам. Так, наиболее часто выявляемая резистентность к флуконазолу у *C. albicans* была зарегистрирована в Северной Америке – 5,1%, а наименьшая – в Африке/Среднем Востоке – 0,6%. В остальных регионах резистентность *C. albicans* к флуконазолу варьировала от 0,9 до 2,1%. Среди штаммов *C. tropicalis* наиболее часто (6,5%) резистентные выявляли в Азиатско-Тихоокеанском регионе. В остальных регионах резистентность *C. tropicalis*

варьировала от 2,6 до 4,4%. Среди штаммов *C. parapsilosis* наиболее часто (15%) резистентные к флуконазолу выявляли в Африке/Среднем Востоке. В остальных регионах резистентность *C. parapsilosis* варьировала от 2,1 до 4,3%. Среди *C. glabrata* резистентные штаммы во всех регионах варьировали не так сильно – 13,0–19,5%. Наиболее часто резистентные штаммы к флуконазолу выявляли у *C. krusei* – в 66,8–80,8% изолятов [5].

Анализ многолетних результатов свидетельствует о том, что частота выявления резистентных штаммов различных видов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу варьирует в разных климатогеографических регионах, по странам одного региона и внутри одной страны изменяется

Рисунок 4. Динамика частоты выявления (%) резистентных к флуконазолу штаммов *Candida glabrata* в разных странах [6]

Рисунок 5. Частота выявления (%) резистентных к флуконазолу штаммов дрожжей рода *Candida* в различных отделениях больницы [5]

Рисунок 6. Частота выявления (%) резистентных к флуконазолу штаммов *Candida* в различных клинических образцах [5]

Дифлюкан® – оригинальный флуконазол от компании Pfizer.

Препарат Дифлюкан® прошел 28 клинических исследований в 19 странах, с участием 3729 пациенток для изучения безопасности и эффективности одного из его показаний.¹

СКОРАЯ ПОМОЩЬ

При впервые возникшем ВВК

1 КАПСУЛА²

Международное непатентованное название: флуконазол.

Форма выпуска: капсулы по 50, 100, 150 мг.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Показания к применению: Вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима; для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год). Кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;

Противопоказания: повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам; одновременный прием терфенадина в дозе 400 мг/сут и более, препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4; непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, нарушение всасывания глюкозы/галактозы; детский возраст до 3 лет (для капсул).

С осторожностью: печеночная недостаточность; почечная недостаточность; появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями; одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска.

В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных аномалий с применением низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в первом триместре беременности. При беременности прием флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. В период грудного вскармливания назначение флуконазола не рекомендуется.

ПРИ РЕЦИДИВАХ

При рецидивирующей форме ВВК

Исследование подтверждает, что применение препарата Дифлюкан в течение 6 месяцев сопровождалось значительно меньшим числом рецидивов³:

- Рецидивы во время терапии у пациенток только у ~9,2%
- У 42.9% женщин клинические рецидивы не возникали в течение 1 года

Среднее время от старта терапии до рецидива

Купирование при рецидивах²

Супрессивная поддерживающая терапия²

Способ применения и дозы: Внутрь. При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите препарат применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня – всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

Побочное действие: частые: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение сывороточной активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы, сыпь.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией.

1. C. de los Reyes, D.E. Edelman, M.F. de Bruin. Clinical experience with single-dose fluconazole in vaginal candidiasis. A review of the worldwide database. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 1992, 37 (9-15)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дифлюкан® П НО 13546(02)-01.11.2016

3. Sobel et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis N. Engl. J. Med. 2004; 351: 876-883

ООО «Пфайзер», 123112, Россия, г.Москва, Пресненская набережная, 10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел: +7 495 287 50 00, факс: +7 495 287 53 00

PP-DIF-RUS-0076 от 23.03.2017

Таблица. Частота выявления (%) чувствительных штаммов грибов рода *Candida* к различным антимикотикам [13, 14]

Данные в таблице получены из графиков, представленных в цитируемых работах.

Препараты	Виды дрожжей				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
Флуконазол	94,4	74	9,4	100	65
Итраконазол	91,3	31,7	35,8	81	60
Миконазол	93,7	75,9	16,9	90,5	48,4
Кетоконазол	90,2	71,2	45,3	90,5	74,2

по годам (рис. 4) [6]. Иными словами, формирование резистентности/чувствительности дрожжей к флуконазолу, впрочем как и к другим антимикотикам, носит динамический и, возможно, обратимый характер. По-видимому, это может происходить по разным причинам. Например, в дезинфектологии, сельском хозяйстве восстановление чувствительности популяции микроорганизмов, а также насекомых, клещей, грызунов происходит при ротации (последовательной замене) различных препаратов. Не исключено, что это явление имеет место и при замене одного антимикотика другим при лечении кандидозов. Кроме того, нельзя сбрасывать со счета и социально-экономические и даже политические причины.

Таким образом, проведенные в последние десятилетия международные и национальные исследования, посвященные изучению формирования резистентности дрожжей рода *Candida* по отношению к азолам, и в частности к флуконазолу, показали, что он по-прежнему является препаратом выбора для лечения кандидозов, в том числе и острого ВВК, а также купирования и профилактики обострений РВВК [1, 17, 18]. Одним из самых устойчивых к флуконазолу видов дрожжей был и остается *C. krusei* [7, 19]. Возможно, к этому виду в дальнейшем «присоединятся» другие виды, например *C. inconspicua* и *C. norvegensis*, численность и встречаемость которых пока очень мала, чтобы делать статистически обоснованные выводы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diflucan. European Medicines Agency, 2012. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=Diflucan&bttG=Search&mid=>
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. M44-A2. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: approved guideline – second edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Zone diameter interpretive standards, corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints and quality control limits for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: informational supplement (M44-S2). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L and Hollis RJ. Activities of Fluconazole and Voriconazole against 1,586 Recent Clinical Isolates of *Candida* Species Determined by Broth Microdilution, Disk Diffusion, and Etest Methods: Report from The ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41(4): 1440–1446.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48(4): 1366–1377.
6. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Barton R et al. Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida glabrata*: an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2010, 67: 162–171.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S et al. *Candida krusei* a from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, 46(2): 515–521.
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, 45(6): 1735–1745.
9. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43(12): 5848–5859.
10. Pfaller MA, Hazen KC, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, and Diekema DJ. Comparison of Results of Fluconazole Disk Diffusion Testing for *Candida* Species with Results from a Central Reference Laboratory in the ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Program. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42(8): 3607–3612.
11. Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Кречикова О.И., Клишко Н.Н. и др. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS DISK в России. *Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2005, 7(1): 68–76.
12. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Мултых И.Г., и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении и более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS DISK в России. *Клинич. микробиол.*
- С.А., Миронова Т.Г., Королева Т.Е. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2006, 8(1): 87–95.
14. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Миронова Т.Г., Королева Т.Е., Любасовская Л.А., Карапетян Т.Э., Байрамова Г.Р. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам. *Акушерство и гинекология*, 2009, 5: 31–37.
15. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*, 2014, 01: 110–114 (Портал Consilium Medicum: http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2014/o_probleme_rezistentnosti_vozbuditeley_retsidiviruyushchego_vulvovaginalnogo_kandidoza/).
16. Dharmik Preeti G., Gomashe AV, Upadhyay VG. Susceptibility Pattern of Various Azoles Against *Candida* Species Causing Vulvovaginal Candidiasis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2013, 63(2): 135–137.
17. Workowski KA et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, *MMWR*, 2015: 1–140. <http://www.cdc.gov/mmwr>.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Дифлюкан® П НО 13546/02-01.11.2016.
19. Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Шагдильева Е.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам. *Проблемы мед. микологии*, 2013, 15(1): 60–63.