

Профилактика преждевременных родов У БЕРЕМЕННЫХ С ВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Д.Н. КОКОЕВА, М.К. МЕДЖИДОВА, Н.А. ЛОМОВА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Информация об авторах:

Кокоева Диана Николаевна – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(929) 663-93-73; e-mail: dikokoeva@mail.ru

Меджидова Маржанат Капуровна – к.м.н., докторант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 381-17-10;

e-mail: marzhana-m@yandex.ru

Ломова Наталья Анатольевна – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 144-21-62;

e-mail: n_lomova@oparina4.ru

Кан Наталья Енkyновна – д.м.н., заведующий акушерским отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 220-86-55; e-mail: n_kan@oparina4.ru. Researcher ID B-2370-2015. ORCID ID 0000-0001-5087-5946

Тютюнник Виктор Леонидович – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiunnik@mail.ru. Researcher ID B-2364-2015. ORCID ID 0000-0002-5830-5099

РЕЗЮМЕ

Кандидозный вульвовагинит – инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Вагинальный кандидоз в период беременности ассоциируется с самопроизвольными выкидышами, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением маловесных детей. Учитывая потенциальный риск реализации преждевременных родов при грибковой инвазии на уровне нижних отделов репродуктивного тракта беременной женщины, особый интерес представляет поиск комплекса профилактических мер и своевременной терапии кандидозного вульвовагинита в период гестации. В статье изложены результаты применения препарата Залаин у 36 беременных со сроком гестации 28 недель и более с острым кандидозным вульвовагинитом. В ходе работы была проведена оценка результатов местной терапии препаратом Залаин и подтверждена его клиническая эффективность в профилактике преждевременных родов. Результаты лечения способствуют значительному снижению частоты инициации преждевременных родов, а также отмечен стойкий эффект на протяжении 2–4 недель после завершения курса в послеродовом периоде и отсутствие ранних и отдаленных проявлений кандидоза у новорожденных.

Ключевые слова: кандидозный вагинит, преждевременные роды, микробиоценоз влагалища, грибы рода *Candida*, Залаин, антимикотические препараты

Для цитирования: Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. *Медицинский совет*. 2019; 7: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-52-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of premature birth IN PREGNANT WOMEN WITH VAGINAL CANDIDIASIS

Diana N. KOKOEVA, Marzhanat K. MEDZHIDOVA, Natalia A. LOMOVA, Natalia E. KAN, Victor L. TYUTYUNNIK

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4, Oparina str

Author credentials:

Kokoeva Diana Nikolaevna – a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(929) 663-93-73;

e-mail: dikokoeva@mail.ru

Medzhidova Marzhanat Kapurovna – a PhD student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; Tel.: +7(926) 381-17-10; e-mail: marzhana-m@yandex.ru

Lomova Natalia Anatolievna – Cand. of Sci. (Med.), a researcher of Obstetric Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics,

Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 144-21-62; e-mail: n_lomova@oparina4.ru

Kan Natalia Enkynovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of Obstetric Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and

Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Tel.: +7(926) 220-86-55;

e-mail: n_kan@oparina4.ru.

Researcher ID B-2370-2015. ORCID ID 0000-0001-5087-5946

Tyutyunnik Victor Leonidovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Obstetric Physiological Department,

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Tel.: +7(903) 969-50-41;

e-mail: tioutiunnik@mail.ru.

Researcher ID B-2364-2015. ORCID ID 0000-0002-5830-5099.

ABSTRACT

Candida vulvovaginitis is an infectious lesion of the vulvar and vaginal mucosa caused by Candida yeast fungi. Vaginal candidiasis during pregnancy is associated with spontaneous miscarriages, premature rupture of the fetal membranes, premature birth, and low birth weight babies. Considering the potential risk of premature delivery at fungal invasion at the level of the lower reproductive tract of a pregnant woman, the search for a complex of preventive measures and timely treatment of candida vulvovaginitis during gestation is of particular interest. The article presents the results of the use of the drug Zalain in 36 pregnant women, with a gestation period of 28 weeks or more with acute candidal vulvovaginitis. In the course of the work, the results of local therapy with Zalain were evaluated and its clinical efficacy in the prevention of preterm labor was confirmed. The results of treatment contribute to a significant reduction in the frequency of initiation of preterm labor, as well as a persistent effect for 2-4 weeks after completion of the course in the postpartum period and the absence of early and distant manifestations of candidiasis in newborns.

Keywords: candidal vaginitis, preterm labor, vaginal microbiocenosis, Candida fungi, Zalain, antimycotic drugs

For citing: Kokoeva D.N., Medzidova M.K., Lomova N.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-52-56>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Кандидозный вульвовагинит – инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

В настоящее время на территории РФ это заболевание занимает второе место среди всех инфекционных поражений вульвы и влагалища (30–45%), являясь одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью [1, 2]. За последние годы во всем мире продолжает отмечаться неуклонный рост заболеваемости [3].

В период гестации, по данным разных авторов, частота выявления грибов рода *Candida* составляет 30–40% случаев. Увеличиваясь накануне родоразрешения, этот показатель может достигать 45–50% [4, 5]. Столь высокая частота вагинального кандидоза в период гестации обусловлена изменением гормонального баланса. На фоне увеличения уровня эстрогенов и прогестерона происходит изменение адгезивных свойств эпителиоцитов влагалища. Гиперэстрогения приводит к повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена, при расщеплении которого образуется глюкоза – прекрасный субстрат для размножения грибов [6, 7]. Различают три клинические формы генитального кандидоза: бессимптомную колонизацию, острый урогенитальный кандидоз, хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз. Бессимптомная колонизация характеризуется отсутствием жалоб на фоне обнаружения при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища почкующихся форм дрожжеподобных грибов ($<10^2$ КОЕ/мл) при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия. Острая форма вагинального

кандидоза характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной: гиперемией, отеком, высыпаниями в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. Длительность острой формы кандидоза не превышает двух месяцев. При течении процесса более двух месяцев диагностируется хроническая форма вагинального кандидоза. Диагноз рецидивирующего вагинального кандидоза ставится в тех случаях, когда в течение одного года регистрируется 4 и более клинически выраженных эпизодов этого заболевания.

Вагинальный кандидоз в период беременности ассоциируется с самопроизвольными выкидышами, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением маловесных детей [8, 9]. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных [10]. Частота кандидоза среди новорожденных за последние 20 лет возросла с 1,9 до 15,6% [11]. Учитывая потенциальный риск реализации преждевременных родов при грибковой инвазии на уровне нижних отделов репродуктивного тракта беременной женщины с последующим поражением нижнего полюса плодных мембран, особый интерес представляет поиск новых возможностей профилактики и терапии кандидозного вульвовагинита в период гестации.

По данным зарубежной и отечественной литературы, при изучении видового состава бактерий кандидозный вульвовагинит у беременных с угрожающими ПР встречается в 30% случаев.

Общезвестно, что при беременности значительно снижены как системные, так и местные факторы иммунной

защиты, что может провоцировать рецидивирующее течение данного состояния.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам и обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей в качестве сапрофитов. В слизистых репродуктивного тракта отмечается выраженная экспрессия факторов врожденного иммунитета. Отмечается постоянное взаимодействие факторов локальной защиты и условно-патогенной микробиоты влагалища [12]. Компоненты врожденного и приобретенного иммунитета представлены гуморальными и клеточными факторами. Действие клеток врожденного иммунного ответа реализуется путем фагоцитоза, цитолиза, посредством распознавания патогенов и поддержания микробиоценоза. Врожденный иммунитет кожи включает антимикробные пептиды, известные как кателицидины и β -дефенсины [13]. Клеточный иммунитет обеспечивается мононуклеарными клетками и Т-лимфоцитами, которые осуществляют основную защитную функцию организма при кандидозе слизистых [14].

Между различными представителями нормальной микрофлоры влагалища и клетками влагалищного эпителия отмечается тесное взаимодействие. При кандидозе в организме беременной женщины устанавливается динамическое равновесие между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, сдерживающим их проникновение, но не способным полностью элиминировать возбудителя. Колебания этого равновесия приводят к обострению заболевания, ремиссии либо выздоровлению [15].

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки, колонизация грибами слизистой оболочки, инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем [16].

На сегодняшний день установлено, что перенесенная локальная инфекционно-воспалительная реакция во влагалище в конце третьего триместра существенно увеличивает риск реализации ПР, приводя к срыву компенсаторных механизмов иммунологической защиты и ослаблению барьерной функции слизистой влагалища [17]. Последовательность развития восходящего пути инфицирования выглядит следующим образом: вульвовагинит и цервицит – инфицирование амниотической жидкости – поражение эпителия околоплодного пространства – мембранит – амнионит хориальной пластинки – преждевременный разрыв плодных оболочек – ПР. При микробиологическом обследовании нижнего отдела репродуктивного тракта беременных, входящих в группу высокого риска реализации ПР, видовой состав микрофлоры мочеполовых путей женщин и микроорганизмов, выделенных от их новорожденных детей, был сходным [18].

Вышесказанное указывает на необходимость поиска новых путей терапии специфических вульвовагинитов в период беременности. Своевременная санация нижних отделов репродуктивного тракта в третьем триместре беремен-

ности лекарственными препаратами с высокой терапевтической эффективностью должна быть включена в комплекс профилактических мероприятий по борьбе с ПР.

Эпидемиологические исследования по потреблению лекарственных средств в нашей стране при беременности единичны. На сегодняшний день подход к применению антиинфекционных средств при беременности является дискуссионным и должен решаться на принципах доказательной медицины.

Одним из препаратов, заслуживающих внимания практикующих врачей акушеров-гинекологов, является препарат фирмы Egis (Венгрия) Залаин (сертаконазола нитрат). Противогрибковый препарат, производное имидазола и бензотиофена. В терапевтических дозах оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие. Механизм действия заключается в угнетении синтеза эргостерола и увеличении проницаемости клеточной мембраны гриба, что приводит к лизису клетки гриба.

Препарат обладает широким спектром терапевтического действия. Активен в отношении *Candida* spp. (albicans и non-albicans) Обладает также антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) [18, 19].

Залаин выпускается в виде вагинальных свечей по 300 мг №1 в упаковке. Препарат применяют однократно. 1 вагинальный суппозиторий вводят глубоко во влагалище лежа на спине, перед сном. В случае сохранения клинических симптомов возможно повторное применение препарата через 7 дней.

Целью нашего исследования стала оценка клинической эффективности препарата Залаин в терапии острого кандидозного вульвовагинита у беременных.

В исследование включались беременные со сроком гестации 28 и более недель с острым кандидозным вульвовагинитом (длительность заболевания – не более 4 недель с наличием клинических симптомов, подтвержденных результатами микроскопического и микробиологического исследований). Все беременные были включены в исследование по обращаемости, посетили прием не менее 6 раз. Всего в исследование было включено 50 беременных женщин, однако в ходе работы 7 пациенток были исключены ввиду их неявки для проведения контрольного микробиологического анализа. Из 43 беременных, вошедших в исследование, данные исхода родов получены у 36 человек. Всем беременным проводили оценку состояния шейки матки и выполняли рутинное УЗИ плода и органов малого таза с использованием абдоминального и вагинального датчиков.

Критерии исключения:

- со сроком гестации менее 28 недель;
- терапия противогрибковыми средствами на момент обращения;
- аллергия на компоненты препарата;
- инфекционные вульвовагиниты смешанной этиологии.

У всех больных проводили: гинекологический осмотр; микроскопическое исследование влагалищного отделяемого в нативных и окрашенных препаратах (по Граму); бактериологическое исследование – посев вагинального

отделяемого для определения родовой и видовой принадлежности возбудителя (стандартизованная система), а также степени колонизации в КОЕ/мл.

Для лечения острого вагинального кандидоза при беременности использовали по 1 свече Залаина 300 мг однократно.

Эффективность терапии Залаином оценивали через 7 и 28 дней после окончания лечения на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований.

Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности терапии Залаином включали полное клиническое выздоровление и микологическую санацию. При уменьшении степени колонизации кандидами в 2 раза и более, по данным культурального исследования, беременные относились к «группе улучшения», при сохранении положительного результата культурального исследования – к «группе отсутствия эффекта».

У всех больных микроскопическое исследование влагалищного отделяемого выявило значительное количество нитей дрожжеподобных грибов, псевдомицелия, почкующихся форм грибов рода *Candida*, эпителиальных клеток, лейкоцитов (от 20 до степени «покрывают все поле зрения»). Наряду с кандидами, у 66,3% пациенток в мазках были обнаружены кокковые, у 33,7% – палочковидные и кокковые формы бактерий.

При бактериологическом исследовании у 95% пациенток степень колонизации составила 10^3 КОЕ/мл, у 5% – 10^4 КОЕ/мл.

Оценка терапевтического эффекта и микробиологической эффективности препарата Залаин через 7 дней от начала терапии кандидозного вульвовагинита показала, что полное клиническое выздоровление и микологическая санация наступили у 30 (69,8%) пациенток, улучшение отмечено у 13 (30,2%) больных.

После окончания курса лечения при микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого только у 4 пациенток выявлены в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов, при бактериологическом исследовании степень колонизации составила $<10^2$ КОЕ/мл.

Оценка терапевтического эффекта и микробиологической эффективности препарата Залаин через 28 дней от начала терапии кандидозного вульвовагинита показала, что полное клиническое выздоровление и микологическая санация наблюдались у 38 (88,4%) пациенток, улучшение – у 4 (9,3%). У одной пациентки (2,3%) возник рецидив, при культуральном исследовании повторно выделены *C. glabrata* + *C. parapsilosis*.

Переносимость у всех больных была оценена как отличная.

У 36 пациенток, включенных в исследование, были оценены исходы беременности. Беременные были родоразрешены в сроках от 37,5 до 40,3 недель беременности. Все новорожденные после рождения прошли стандартное обследование, которое не выявило никаких отклонений. Анализ течения послеродового периода показал отсутствие достоверно значимых гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, прошедших санацию родовых путей препаратом Залаин в среднем за 4–6 недель до родоразрешения.

ЗАЛАИН®

ПРОЩАЙСЯ С МОЛОЧНИЦЕЙ ЛЕГКО!

1 СВЕЧА НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ МОЛОЧНИЦЫ¹





Залаин®
суппозитории
противогрибковое средство
с местным действием
300 мг



Залаин®
крем
2% крем для наружного применения
20 г

• ВСЕГО 1 СВЕЧА ЗАЛАИН® НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ МОЛОЧНИЦЫ¹
РУ: ЛС-000021 ОТ 18.01.2010

• ЗАЛАИН® КРЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРТНЕРА¹,²,³
РУ: П N015678/01 ОТ 20.03.2009

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗАЛАИН® свечи
2. Инструкция по медицинскому применению препарата ЗАЛАИН® крем
3. Гуля М.О. КРЕМ ЗАЛАИН В ТЕРАПИИ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ// Материалы Всероссийской 67-ой итоговой студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова.-Томск, 21-23 апреля 2008 г. – С. 234-236.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ
ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, Г. МОСКВА, УЛ. ИВАНА ФРАНКО, Д.8. ТЕЛ: (495) 363-39-66, ФАКС: (495) 789-66-31, E-MAIL: MOSCOW@EGIS.RU, WWW.EGIS.RU

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая потенциальный риск реализации преждевременных родов при грибковой инвазии на уровне нижних отделов репродуктивного тракта беременной женщины, особый интерес представляет поиск комплекса профилактических мер и своевременной терапии кандидозного вульвовагинита в период гестации.

Несмотря на большое количество существующих на сегодняшний день методов лечения, заболеваемость кандидозом не имеет тенденции к снижению и ставит вопрос о необходимости поиска препаратов, обладающих высокой фармакологической активностью и отвечающих требованиям к лекарственным средствам, применяемым у беременных.

Одним из эффективных препаратов для местного лечения острого вагинального кандидоза у беременных является препарат Залаин. Отсутствие системной абсорбции при интравагинальном применении препарата Залаин минимизирует риск побочных эффектов. Простота и удобство использования, минимальная частота выработки резистентности к препарату позволяют рекомендовать Залаин для лечения кандидозных вульвовагинитов в третьем триместре беременности.

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность препарата Залаин при лечении кандидоз-

ного вульвовагинита среди беременных. У 88,4% пациенток через 1 мес. после терапии полностью исчезли клинические симптомы заболевания, не было зарегистрировано ни одного случая преждевременных родов. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование.

Интравагинальное применение препарата Залаин способствует снижению системной абсорбции и отличается практически полным отсутствием побочных эффектов. Залаин может выступать в качестве препарата выбора в лечении кандидозного вульвовагинита в третьем триместре беременности в клинической практике врача акушера-гинеколога.

Таким образом, своевременное выявление и лечение беременных женщин с кандидозным вульвовагинитом является эффективным методом профилактики преждевременных родов.

Несмотря на широкое применение антимикотических препаратов в отношении нарушения микробиоценоза влагалища, нет единого взгляда на тактику ведения пациенток с данной патологией, что диктует необходимость дальнейших исследований и поиска новых лечебно-профилактических мероприятий в отношении санации репродуктивного тракта.



Поступила/Received 18.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chew S.Y., Than L.T. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses*. 2016 May;59(5):262-73. doi: 10.1111/myc.12455.
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016 Nov;42(6):905-27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018 Mar 1;97(5):321-329.
- Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(1):60-66. [Strizhakov A.N., Belotserkovtseva L.D., Budanov P.V. A systematic approach to choosing a clinical solution for vulvovaginal infections. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2014;13(1):60-66.] (In Russ).
- Novakov Mikic A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalized pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Feb;5.
- Khan M., Ahmed J., Gul A., Ikram A., Lalani F.K. Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal Candida species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar. *Infect Drug Resist*. 2018 Mar 28;11:447-456. doi: 10.2147/IDR.S153116.
- Mtibaa L., Fakhfakh N., Kallel A., Belhadj S., Belhaj Salah N., Bada N., Kallel K. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *J Mycol Med*. 2017 Jun;27(2):153-158. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.01.003.
- Mucci M.J., Cuestas M.L., Cervetto M.M., Landaburu M.F., Mujica M.T. A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special reference to candidiasis. *Mycoses*. 2016 Jul;59(7):429-35. doi: 10.1111/myc.12490.
- Tellapragada C., Eshwara V.K., Bhat P., Kamath A., Aletty S., Mukhopadhyay C. Screening of vulvovaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery. *J Infect Public Health*. 2017 Jul-Aug;10(4):431-437. doi: 10.1016/j.jiph.2016.06.003.
- Zisova L.G., Chokoeva A.A., Amaliev G.I., Petleshkova P.V., Miteva-Katrandzhieva T.M., Krasteva M.B., Uchikova E.H., Kouzmanov A.H., Ivanova Z.V. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnant Women and its Importance for Candida Colonization of Newborns. *Folia Med (Plovdiv)*. 2016 Apr-Jun;58(2):108-14. doi: 10.1515/folmed-2016-0018.
- Rotem R., Fishman B., Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A. Risk of major congenital malformations following first-trimester exposure to vaginal azoles used for treating vulvovaginal candidiasis: a population-based retrospective cohort study. *BIOG*. 2018 Nov;125(12):1550-1556. doi: 10.1111/1471-0528.15293. Epub 2018 Jun 25.
- Прилепская В.Н., Межевитина Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология*. 2013;15(4):4-9. [Prilepskaya V.N., Mezhevityna E.A., Abakarova P.R., Brovkina T.V., Pogosyan Sh.M. Treatment of vulvovaginitis and vaginosis: clinical and laboratory efficacy. *Ginekologiya*. 2013;15(4):4-9.] (In Russ).
- Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Додова Е.Г., Гасанова Г.Ф. Современные аспекты комбинированной антибактериальной терапии неспецифического вагинита и цервицита (результаты неинтервенционного исследования BALANCE*). *Акушерство и гинекология*. 2015;8:1-8. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Dodova E.G., Gasanova G.F. Current aspects of combination antibiotic therapy for nonspecific vaginitis and cervicitis (results of the non-interventional BALANCE* study). *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015;8:1-8.] (In Russ).
- Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Буремнская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е., Дуринян Э.Р., Бирюкова А.М. Профиль экспрессии цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология*. 2011;7:2-33-38. [Sukhikh G.T., Trofimov D.Yu., Buremnskaya O.V., Bayramova G.R., Nepsha, O.S., Donnikov A.E., Durinyan E.R., Biryukova A.M. Cytokines expression profile in the vaginal smears of reproductive age women in non-specific vaginitis and bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2011;7:2-33-38.] (In Russ).
- Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(1):69-74. [Strizhakov A.N., Budanov P.V. Treatment of vulvovaginal infections from the perspective of evidence-based medicine. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2015;14(1):69-74.] (In Russ).
- Yu F., Tang Y.T., Hu Z.Q., Lin X.N. Analysis of the Vaginal Microecological Status and Genital Tract Infection Characteristics of 751 Pregnant Women. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 1;24:5338-5345. doi: 10.12659/MSM.909051.
- Grigsby P.L. et al. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci*. 2010;17(1):85-94.
- Veleminsky M.J. et al. Relationship of amniotic-type placenta inflammation to pPROM, PROM and risk of early onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(4):447-450.
- Shah R., Verma P.K. Therapeutic importance of synthetic thiophene. *Chem Cent J*. 2018 Dec 19;12(1):137. doi: 10.1186/s13065-018-0511-5.