

Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности

Д.м.н. В.Л. Тютюнник, д.м.н. Н.Е. Кан, к.м.н. Н.А. Ломова, Д.Н. Кокоева

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это спровоцированные грибковой инфекцией воспалительные изменения слизистой влагалища в условиях значительного ослабления иммунной защиты. В структуре инфекционных патологий нижнего сегмента половых путей ВВК занимает одно из лидирующих мест. О его значительной распространенности говорит установленный факт: почти 75% женщин в течение жизни испытали хотя бы единичный эпизод кандидозной инфекции, а у 45% она приобретает форму заболевания. Нередко ВВК регистрируется у беременных (60%). Чаще его диагностируют в I и III триместре, когда гормональная и иммунная системы претерпевают значительные изменения.

В последнее время для лечения ВВК со II триместра беременности широко и с высокой эффективностью применяется комплексный препарат Примафунгин®. В результате проведенного проспективного рандомизированного слепого исследования 60 беременных, страдающих ВВК, подтверждена эффективность препарата положительной динамикой клинических признаков и результатов лабораторных исследований.

Терапия ВВК в период беременности лекарственными средствами с действующим веществом натамицин высокоэффективна и не имеет побочных эффектов.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременность, терапия, натамицин.

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Кокоева Д.Н. Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 54–58.

ABSTRACT

Efficacy and compliance of vulvovaginal candidiasis therapy during pregnancy
Tutyunnik V.L., Khan N.E., Lomova N.A., Kokoeva D.N.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Vulvovaginal candidiasis is an inflammatory change in the vaginal mucosa caused by a fungal infection due to a significant weakening of the immune system. Vulvovaginal candidiasis occupies one of the leading places among infectious pathologies of the lower segment of the genital tract. A significant prevalence of this pathology is proved by the fact that almost 75% of women experience at least one episode of candidal infection during their lifetime, and in 45% of cases it becomes a disease. Vulvovaginal candidiasis is recorded in 60% of pregnant women. It is more often diagnosed in the first and third trimester, when the hormonal and immune systems undergo significant changes.

Recently, the complex preparation Primafungin® has been widely and effectively used from the second trimester of pregnancy. A prospective, randomized blind study of 60 pregnant women with vulvovaginal candidiasis established a reliable efficacy of Primafungin®, confirmed by the positive dynamics of clinical signs and laboratory results.

The use of natamycin-containing drugs in the therapy of vulvovaginal candidiasis during pregnancy is highly effective and has no side effects.

Key words: vulvovaginal candidiasis, pregnancy, therapy, natamycin.

For citation: Tutyunnik V.L., Khan N.E., Lomova N.A., Kokoeva D.N. Efficacy and compliance of vulvovaginal candidiasis therapy during pregnancy // RMJ. 2018. № 2(1). P. 54–58.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – заболевание слизистой влагалища, обусловленное грибковой инфекцией, нередко распространяющееся на слизистую наружных половых органов [1–4].

Около 75% женщин в возрасте до 25 лет имели не менее одного эпизода ВВК в анамнезе, у 40–50% женщин случаются повторные эпизоды заболевания и у 5% женщин – рецидивирующая форма (4 и более эпизода за один год) [4, 5]. При этом у 20–50% женщин в составе нормальной микрофлоры влагалища определяются грибы рода *Candida* без проявления клинических симптомов [5]. В США ежегодно реги-

стрируется 13 млн случаев вульвовагинальной инфекции, из них большинство вызвано *Candida albicans*. При этом 5% женщин планеты страдают рецидивирующим ВВК, для которого характерны 3 или более эпизодов обострения инфекции в течение года [6]. В Австрии при пятилетнем клинико-микробиологическом обследовании женщин с вульвовагинальными жалобами в 10 463 образцах дрожжеподобные грибы *C. albicans* выявлены в 87,9% и *C. non-albicans* – в 12,1% случаев [7].

Это заболевание встречается у 30–40% беременных, перед родами этот показатель может достигать 45–50%.

Столь высокая частота ВВК при беременности обусловлена изменением гормонального баланса, так как повышение уровня эстрогенов и прогестерона увеличивает адгезивные свойства эпителиоцитов влагалища. Кроме этого, гиперэстрогения способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена – питательной среды для грибов.

А.Н. Стрижаков и соавт. [5] показали, что частота нарушений микробиоценоза родовых путей во время беременности составляет в среднем 40–65%. Предпринятое О.Р. Асцатуровой и А.П. Никоновым скрининговое обследование беременных в III триместре на наличие вульвовагинальной инфекции, включающее 306 женщин, выявило заболевание у 47,1% из них. Среди разных форм преобладали ВВК и бактериальный вагиноз (22,2% и 27,0% соответственно) [8].

Е.И. Боровкова при изучении колонизационной резистентности влагалища у беременных с высоким риском внутриутробной инфекции показала, что в когорте женщин с угрозой раннего прерывания беременности имеет место снижение облигатной микрофлоры и отсутствие бифидобактерий, при этом у каждой пятой из них высеиваются грибы рода *Candida*. Выявлена прямая корреляционная связь между степенью выраженности дисбактериоза влагалища и осложненным течением беременности [9].

Различают острый и хронический ВВК. Острая форма протекает не более 2-х месяцев, хроническая форма делится на рецидивирующий и персистирующий ВВК. Рецидивирующий ВВК рассматривается как особый вариант хронической формы заболевания, для которого характерны 4 и более эпизода в течение года, подтвержденные данными лабораторной диагностики. Примерно у половины женщин с рецидивирующим ВВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3-х месяцев после успешного излечения острой формы [10]. Наиболее тяжелый вариант хронической формы – персистирующий ВВК, при котором симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, незначительно уменьшаясь после каждого курса терапии [11].

В зависимости от состояния вагинального микробиоценоза выделяют две формы кандидозной инфекции влагалища: истинный кандидоз, когда грибы выступают как моновозбудитель (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий), и сочетание ВВК и бактериального вагиноза, когда грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов [12]. Кандидоносительство не является патологией ввиду наличия грибов у здоровых женщин, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища у них обнаруживаются дрожжеподобные грибы в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл), как правило, при отсутствии псевдомицелия [13].

Развитие кандидоза начинается с адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки и ее колонизации, затем они проникают в эпителий и, преодолевая эпителиальный барьер слизистой, попадают в соединительную ткань собственной пластинки, преодолевая тканевые и клеточные защитные механизмы, проникают в сосуды и, распространяясь по всему организму, поражают различные органы и системы. При ВВК инфекционный процесс чаще затрагивает поверхностные слои эпителия влагалища [14].

Во время беременности возможно развитие восходящей инфекции с антенатальным инфицированием плода и новорожденного и развитие внутриутробной инфекции. Поражение плода и новорожденного чаще происходит интранатально при его прохождении через инфицированные родовые пути матери с развитием постнатального кандидоза у новорожденных. Доказаны случаи заражения трансплацентарным и восходящим путем, что ведет к врожденному кандидозу у ребенка. Инфицирование плода и новорожденного происходит при наличии у матери ВВК (особенно в III триместре беременности) и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний [15].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ВВК основывается на тщательном сборе анамнеза. При этом следует учитывать такие предрасполагающие факторы, как эндокринные заболевания (гиперкортицизм, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз и гипопаратиреоз), тяжелые соматические заболевания (лимфома, лейкомия, ВИЧ-инфекция и др.), осложненная беременность. Развитию кандидоза способствует применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, гормональной контрацепции. Кроме того, экзогенные факторы – повышенная температура и избыточная влажность, вызывающая мацерацию кожи и слизистых оболочек, микротравмы, повреждение химическими веществами и др. – также могут быть причиной кандидоза. Воздействие одновременно нескольких предрасполагающих факторов существенно увеличивает риск развития заболевания.

Беременные предъявляют жалобы на обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, зуд, жжение, раздражение в области наружных половых органов, усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта, неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.

При осмотре выявляют гиперемию, отек, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. При хронической форме ВВК на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища могут преобладать вторичные проявления в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения ВВК – элиминация дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Лечение проводится амбулаторно.

Для назначения рационального лечения необходимо учитывать клиническую форму кандидоза, его распространенность и предрасполагающие факторы (общие и местные). При любом сроке беременности предпочтительно назначать местную терапию.

Залогом выздоровления пациентки без риска хронизации процесса, развития резистентности и рецидивов является строгое следование врачебным назначениям без перерывов в лечении. К проблеме обязательного соблюдения режима местной терапии в гинекологии уделяют повышенное внимание в связи с высоким риском хронизации процесса с переходом в резистентную форму. Понятие «комплаенс» означает степень, с которой поведение больного согласуется с медицинскими требованиями.

Нарушения режима лечения, отклонение от предписанных рекомендаций (снижение числа или дозы принимаемых препаратов, изменение времени приема препарата и т.д.) обозначается как **некомплаенс** (рис. 1).

Причинами некомплаенса могут служить дискомфорт, вызванный нежелательными эффектами лечения, высокая стоимость, сложность приема или введения препарата, многократность приема в течение суток, побочные действия и отсутствие результата.

Побочные эффекты лекарственных препаратов, по мнению ряда исследователей, являются одной из самых значимых причин, приводящих к отказу от терапии. Однако в этом случае важны не столько количество и спектр нежелательных явлений, сколько их субъективная непереносимость: некоторые побочные эффекты столь тягостны и труднопереносимы, что больные, сознавая необходимость лечения, тем не менее отказываются от него [16].

Часто пациентки отказываются от эффективной лекарственной формы «суппозитории вагинальные» из-за неудобства применения. Некоторые формы суппозитория после расплавления в организме женщины имеют свойство вытекать и доставляют неудобство пациентке. Для преодоления этого обстоятельства немецкая фармацевтическая компания Gattefosse создала уникальную основу из полусинтетических глицеридов для вагинальных суппозиториях – Суппоцир АМ. Суппозитории, включающие в состав Суппоцир АМ, после вагинального введения быстро расплавляются под влиянием температуры тела с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке с проникновением в труднодоступные складки влагалища и обеспечивает высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства действующего вещества.

В последнее время в период беременности широко и эффективно применяется комплексный противогрибковый препарат Примафунгин® с широким спектром действия. Выявлена высокая эффективность Примафунгина при эрадикации *C. albicans* и *C. non-albicans*. Одним из основных показаний к применению препарата являются грибковые инфекции влагалища и вульвы – ВВК. Препарат выпускается в виде суппозиториях цилиндрично-конусной фор-

мы, содержащих 100 мг действующего вещества натамицин. Связываясь со стеролами клеточной мембраны гриба, натамицин нарушает ее проницаемость, что приводит к потере важнейших клеточных компонентов и лизису клетки. Активен в отношении большинства дрожжеподобных грибов (особенно *C. albicans*), дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*), дрожжей (*Torulopsis* и *Rhodotorula*), других грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cephalosporium*), а также в отношении некоторых простейших (трихомонад). Не влияет на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Выраженное фунгицидное действие препарата препятствует развитию резистентности.

Суппозиторий вводится во влагалище 1 р./сут. Для удобства процедуру рекомендуется выполнять перед сном, лучше в положении лежа на боку. Предпочтительная продолжительность курса лечения составляет 6 дней. При использовании препарата не рекомендуется разрезать суппозиторий, так как активное вещество может полностью потерять лечебные свойства.

Контроль эффективности лечения проводится по окончании курса. Инфекция считается излеченной, если у пациентки нет клинических проявлений. Лечение полового партнера проводится только в том случае, если у него имеется кандидозный баланит или баланопостит, в остальных случаях необходимости лечения полового партнера нет.

В акушерском отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было проведено проспективное рандомизированное слепое исследование, включившее 60 беременных в возрасте от 18 до 37 лет (по 30 человек в каждой группе), страдающих ВВК. Пациенткам первой группы был назначен препарат Примафунгин® («Авексима», РФ), пациенткам второй группы – препарат Пимафуцин® (Temmler Italia S.r.L., Италия) по схеме 1 суппозиторий на ночь в течение 6 дней. Цель исследования – сравнительный анализ клинической эффективности и переносимости вагинальных суппозиториях при лечении ВВК у беременных женщин. Критерием включения в исследование были клинические и лабораторные признаки острой кандидозной инфекции на любом сроке беременности. Критерии исключения из исследования: хламидиоз, микоплазменная инфекция, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес, хроническая кандидозная инфекция.

Эффективность лечения оценивалась:

- по наличию субъективных жалоб: до лечения, на 3-й и 7-й день лечения;
- при гинекологическом осмотре: до лечения, на 7-й день и через месяц после окончания лечения;
- по результатам микроскопии мазка: до лечения, на 7-й день и через месяц после окончания лечения.

Клинические исследования были одобрены этическим комитетом НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы.

- ♦ Лекарственные средства, тестируемые в ходе исследования, продемонстрировали высокую эффективность, подтвержденную положительной динамикой клинических признаков и результатов лабораторных исследований.
- ♦ При сравнительном изучении выраженности терапевтического эффекта между исследуемыми лекарственными средствами достоверных различий не выявлено.

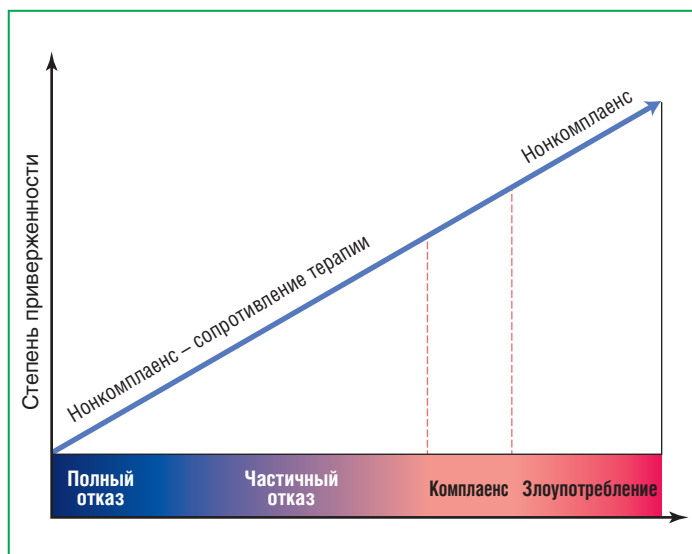


Рис. 1. Степени приверженности пациентов назначаемой терапии

- ♦ Оба исследуемых средства характеризуются хорошей переносимостью.
- ♦ Более выраженное удобство применения отмечали пациентки в группе терапии Примафунгином.

По результатам исследования, проведенного на базе НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, обследовано 90 женщин с признаками ВВК. У пациенток с первичным эпизодом кандидоносительства и его минимальными клиническими проявлениями проводили 6-дневный курс вагинальной аппликации Примафунгина в качестве монотерапии. При рецидивирующем кандидозном вульвовагините с выраженными клиническими симптомами проводили 9-дневный курс лечения препаратом совместно с пероральным приемом пробиотиков и пребиотиков.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинических признаков и данных бактериологического (микроскопического и культурального) исследования (рис. 2). Сравнительный анализ показал сходный и достаточно быстрый клинический эффект при местном применении обоих антимикотических препаратов – Примафунгина и Пимафуцина (рис. 3). На 5-й день лечения умеренные выделения были сходными в группе Примафунгина и в группе Пимафуцина. Однако зуд в области гениталий был выражен на 1,7% меньше в группе Примафунгина, чем в группе Пимафуцина, дизурические явления сохранялись на 4,5% чаще в группе Пимафуцина.

После окончания терапии в обеих группах клинических проявлений вагинального кандидоза не обнаружено, жалоб со стороны пациенток не поступало. При гинекологическом осмотре признаки воспаления – гиперемия и отечность слизистой влагалища – отсутствовали у всех женщин.

До лечения дрожжеподобные грибы рода *Candida* были обнаружены у пациенток обеих групп. При микроскопической оценке микробиоценоза влагалища были отмечены выраженная лейкоцитарная реакция и преобладание другой, нелактобациллярной флоры. Через месяц после курса терапии зафиксировано восстановление физиологического микробиоценоза влагалища в обеих группах: в отделяемом влагалища псевдомонеллы, дрожжеподобных грибов не было ни у одной пациентки, у большинства преобладали лактобактерии. Клетки дрожжеподобных грибов (бластоспоры)

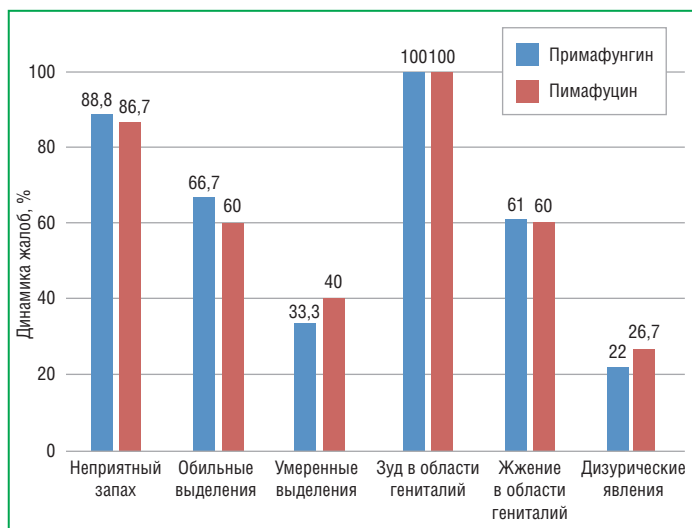


Рис. 2. Динамика жалоб и клинических проявлений кандидозного вульвовагинита у беременных на фоне местной терапии натамицином

ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг

Суппозитории вагинальные

Разумная терапия вульвовагинального кандидоза

♥ Уникальная основа Суппоцир АМ® обеспечивает равномерное распределение по слизистой оболочке^{1,2}


♥ Эффективно устраняет грибы рода *Candida albicans* и non-albicans¹

♥ Без развития резистентности в клинической практике^{1,2,3}

♥ Возможно применение на всех сроках беременности и при лактации^{1,2}

Рег. номер: ЛП-000411 от 28.02.2011



 ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1
тел.: +7 (495) 258-45-28 www.avexima.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Мозговая Е.В., Талалаева Н.Е. «Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных», Доктор.ру. Гинекология/Эндокринология, 2014 г. №8.
2. Инструкция к лекарственному препарату Примафунгин РУ ЛП-000411 от 28.02.2011 г.
3. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. «Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программы ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЗ в анамнезе», Ленцатый врач. 2016 г. №3.

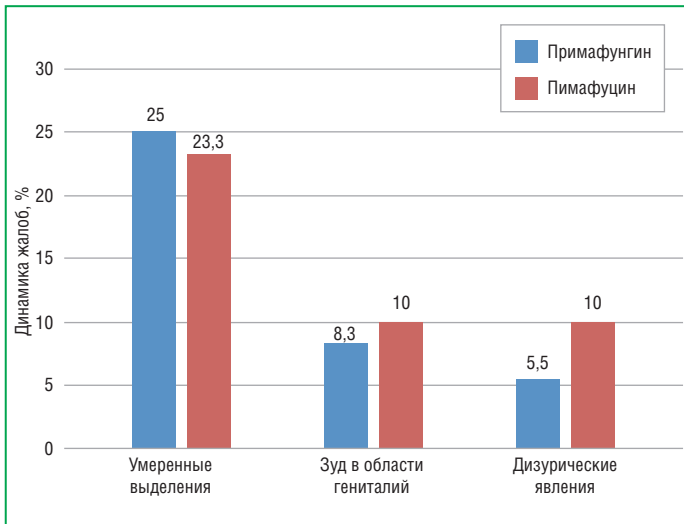


Рис. 3. Динамика жалоб и клинических проявлений кандидозного вульвовагинита у беременных на фоне местной терапии натамицином на 5-й день лечения

были выявлены в единичных случаях только у беременных группы сравнения.

Кроме того, в группе, получавшей комплексную терапию, через месяц после начала лечения наблюдалось статистически значимо меньшее количество лейкоцитов во влагалище. Культуральное исследование отделяемого из влагалища у беременных с рецидивирующим вульвовагинитом через месяц после проведенной терапии показало, что в группе пациенток, получавших местную терапию Примафунгином совместно с пробиотиком и лактулозой, имел место статистически значимо более обильный рост лактобактерий при незначительном и редком росте *Candida*, тогда как в группе сравнения, пациентки которой получали Пимафуцин®, рост лактобактерий был меньше, чаще сохранялся рост *Candida* и чаще встречались образцы с отсутствием роста влагалищной флоры [17].

Поскольку сама беременность является значимым фактором риска, то во время гестационного периода рекомендуется применять более длительные курсы антимикотической терапии, чем у небеременных пациенток [18]. Поэтому при выраженных явлениях вульвовагинита у беременных лучше рекомендовать 9-дневный курс вагинальной терапии Примафунгином. Стоимость 9-дневного курса терапии Примафунгином меньше стоимости курса терапии Пимафуцином примерно на 200 руб. при равной эффективности и большем удобстве применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью предотвращения рецидивов заболевания показано выявление предрасполагающих факторов риска ВВК и их устранение. Необходимо провести обследование женщин на инфекции, передаваемые половым путем. После завершения курса терапии в среднем через 3 мес. у 5–25% женщин могут возникать рецидивы.

Результаты исследования и практический опыт применения вагинальных суппозиторий Примафунгин® даже у беременных с рецидивирующим ВВК и отягощенным гинекологическим анамнезом показывают его высокую эффективность в эрадикации не только *C. albicans*, но и *C. non-albicans*, без развития резистентности и без рецидивов в клинической практике. За счет высокого профиля

безопасности Примафунгин® может быть рекомендован на всех сроках беременности и лактации, даже при отягощенном гинекологическом анамнезе.

Следует обратить внимание на преимущества Примафунгина – эффективность и удобство применения – в сравнении с Пимафуцином. Кроме того, стоимость курса лечения препаратом Примафунгин® ниже, чем курса лечения Пимафуцином, что также отражается на приверженности терапии. Исходя из вышеизложенного, суппозитории вагинальные Примафунгин® можно рекомендовать для широкого применения в клинической практике, включая беременных пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом. Терапия ВВК в период беременности необходима во избежание инфицирования плода, оптимальное лечебное действие в таких случаях окажут лекарственные средства с натамицином, не имеющие побочных эффектов.

Литература

1. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors // Crit Rev Microbiol. 2016. Vol. 42(6). P. 905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 1080 с. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suhih, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab i dop. M.: GjeOTAR-Media. 2015. 1080 s. (in Russian)].
3. Махновец Е.Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия // Клиническая дерматология и венерология. 2013. №11(1). С. 9–15 [Mahnovec E.N. Sovremennye predstavlenija o vul'vovaginal'nom kandidoze i ego terapija // Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2013. №11(1). С. 9–15 (in Russian)].
4. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 80 с. [Prilepckaja V.N. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: klinika, diagnostika, principy terapii. M.: GJEOTAR-Media. 2010. 80 s. (in Russian)].
5. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. в 2 т. Т. 1. Акушерство, неонатология / под общ. ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: Литтерра. 2010. 784 с. [Racional'naja farmakoterapija v akusherstve, ginekologii i neonatologii: Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. 2-e izd., ispr. i dop. v 2 t. T. 1. Akusherstvo, neonatologija / Pod obshh.red. V.N. Serova, G.T. Suhih. M.: Litterra. 2010. 784 s. (in Russian)].
6. Chew S.Y., Than L.T. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches // Mycoses. 2016. Vol. 59(5). P. 262–273. doi: 10.1111/myc.12455.
7. Farr A., Kiss H., Holzer I. et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome // Acta Obstet Gynecol Scand. 2015. Vol. 94(9). P. 989–996. doi: 10.1111/aogs.12697.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия. Пособие для врачей. М. 2014. С. 46 [Nikonov A.P., Ascaturova O.R. Infekcii v akusherstve i ginekologii: diagnostika i antimikrobnaja himioterapija. Pособie dlja vrachej. M. 2014. S. 46 (in Russian)].
9. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. Т. 4. №56 [Borovkova E.I. Vzaimodejstvie vozбудitelej infekcii s organizmom beremennoj kak faktor riska vnutritrubnogo inficirovanija ploda // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2005. T. 4. №56 (in Russian)].
10. Fardiazar Z., Ronaci F., Torab R., Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy // Pak J. Biol. Sci. 2012. Vol. 15(8). P. 399–402.
11. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // Crit Rev Microbiology. 2011. Vol. 37(3). P. 250–261.
12. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease // Am. J. Med. Sci. 2012. Vol. 343(1). P. 2–9.
13. Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health // Anaerobe. 2016. Vol. 42. P. 67–73.
14. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species // Med. Monatsschr. Pharm. 2010. Vol. 33(9). P. 324–333.
15. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis // Womens Health (Lond). 2016. Vol. 12(3). P. 283–291.
16. Аведисова А.С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению // Эффективная фармакотерапия. 2012. №48. С. 64–68 [Avedisova A.S. Problemy dlitel'noj terapii hronicheskikh zabolevanij: komplajens – otkaz ot terapii – motivacija k lecheniju // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2012. №48. S. 64–68 (in Russian)].
17. Мозговая Е.В., Талалаева Н.Е., Маругина Е.А., Рыбина Е.В. Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных // Доктор.ру. Гинекология/Эндокринология. 2014. №8 [Mozgovaja E.V., Talalaeva N. E., Marugina E. A., Rybina E. V. Antimikoticheskaja terapija kandidoznogo vul'vovaginita u beremennyh // Doktor.ru. Ginekologija/Jendokrinologija. 2014. №8 (in Russian)].
18. Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // Cochrane Database Syst. Rev. 2008 Apr. Vol. 16 (2). CD006178.