

Новые парадигмы ведения беременных с урогенитальными инфекциями

С.А. Гаспарян¹, А.А. Хажбиев^{1,2}, Т.И. Деревянко¹

¹ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

²ГБУЗ СК «Городская больница» г. Невинномысска, Невинномысск, Россия

РЕЗЮМЕ

За последнее десятилетие наши знания о нормальном микробиоме влагалища претерпели заметные изменения. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста разнообразен и находится в динамическом равновесии. На представленность различных микроорганизмов в урогенитальном тракте женщины влияют: генетические факторы, условия внешней среды, общее состояние здоровья, возраст и гормональный профиль. Во время беременности изменяется микрözкосистема влагалища с преобладанием в ней грибов рода *Candida*, что приводит к возрастанию заболеваемости вульвовагинальным кандидозом. При выявлении *Candida albicans* как у беременных, так и небеременных целесообразно назначение препаратов азолового ряда, тогда как при обнаружении других видов грибов рекомендуется назначение медикаментов полиенового ряда, а также препаратов азолового ряда локального действия, имеющих высокий профиль безопасности для плода. Почти у каждой 10-й беременной встречается бессимптомная бактериурия (ББ). Отсутствие лечения беременных с ББ ассоциировано с повышением риска возникновения пиелонефрита до 30%, который угрожает как здоровью матери, так и здоровью плода. В России клиническими протоколами предусмотрены скрининг беременных на ББ после 14 нед. беременности и этиотропное лечение избыточной бактериальной колонизации. Предпочтительны короткие курсы антибиотиков для минимального влияния на плод.

Ключевые слова: влагалище, микробиота, беременность, вульвовагинальный кандидоз, *Candida*, бессимптомная бактериурия, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Деревянко Т.И. Новые парадигмы ведения беременных с урогенитальными инфекциями. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):296–300.

Novel management paradigms for urogenital infections in pregnancy

S.A. Gasparyan¹, A.A. Khazhbiev^{1,2}, T.I. Derevyanko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

²Nevinnomyssk City Hospital, Nevinnomyssk, Russian Federation

ABSTRACT

In the last decade, our knowledge on normal vaginal microbiome has evolved greatly. Species composition of normal vaginal microflora of women of reproductive age is diverse and is in a dynamic equilibrium. The representation of various microbes in female urogenital tract is affected by various factors, i.e., genetic and environmental factors, general health, age, and hormonal profile. During pregnancy, compositional shift in vaginal microecosystem occurs with *Candida* spp. predominance thus resulting in higher rate of vulvovaginal candidiasis. When *Candida albicans* is identified in pregnant and non-pregnant women, azoles are recommended. When other fungi species are identified, polyene drugs as well as topical azoles (which are highly safe for fetus) are recommended. Nearly every tenth pregnant woman has asymptomatic bacteriuria. The lack of the treatment for asymptomatic bacteriuria in pregnant women is associated with higher (up to 30%) risk of pyelonephritis which threatens the health of both the mother and the child. In Russia, screening for asymptomatic bacteriuria in pregnant women after 14 weeks of pregnancy and etiological treatment for excessive bacterial colonization are recommended by clinical protocols. Short-course antibiotic treatment which provides minimum effects on fetus is preferable.

Keywords: vagina, microbiota, pregnancy, vulvovaginal candidiasis, *Candida*, asymptomatic bacteriuria, antibiotic treatment.

For citation: Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Derevyanko T.I. Novel management paradigms for urogenital infections in pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):296–300.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ современной литературы показал, что состояние микрözкосистемы организма в целом и урогенитальной сферы в частности влияет на состояние здоровья женщины. Микробиоценоз организма человека включает более 250 видов бактерий (общей массой 3,5–4,0 кг), что представляет определенную дилемму относительно значимо-

сти роли макро- и микроорганизмов [1–3]. По-видимому, имеет значение некое динамическое равновесие между представленными микроорганизмами, которое и определяет состояние здоровья.

За последнее десятилетие наши знания о нормальном микробиоме влагалища претерпели заметные изменения. На представленность различных микроорганизмов

в урогенитальном тракте женщины влияют: генетические факторы, условия внешней среды, общее состояние здоровья, возраст и гормональный профиль. Нормальная микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста включает: микроаэрофильные бактерии (*Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*), дрожжеподобные грибы рода *Candida*, облигатно-анаэробные грамположительные бактерии (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*), факультативно-анаэробные грамположительные бактерии (*Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma fermentas*). Доминируют во влагалище и шейке матки перекисьпродуцирующие лактобактерии (90–95%) [4, 5].

Защитный эффект во влагалище обусловлен блокадой рецепторов адгезии для транзитных микроорганизмов, продукцией антимикробных субстанций, детоксикацией ксенобиотиков (в т. ч. микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации, индукцией локального иммунитета, шеечной слизи — биологическим фильтром с бактерицидными свойствами, протеолитической и иммунологической активностью [6]. Вагинальная микробиота играет ключевую роль в защите организма женщины от воздействия различных повреждающих факторов и напрямую влияет на состояние ее здоровья.

Микробиота влагалища меняется в течение жизни женщины и зависит от уровня половых гормонов, менструальной функции, гестации и менопаузы [2, 3]. Основные клинические проявления нарушений состояния влагалища: зуд, жжение, влагалищные выделения, белые творожистые с не резким кисловатым запахом, диспаурия, дизурия со всеми присущими воспалению клиническими признаками.

Согласно руководствам Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и ВОЗ существует 4 основных заболевания, которые ассоциированы с влагалищными выделениями: бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и ИППП, частота которых составляет в общей популяции и во время беременности соответственно: БВ — 15–50% и 10–40%; АВ — 2–8%; ВВК — более 16%, при гестации — до 40%; ИППП — 30–35% [7, 8]. Вышеуказанные заболевания урогенитальной области значимы в целом для популяции, а во время беременности, независимо от ее срока, имеют особую актуальность, т. к. ассоциированы с различными рисками [9–12].

Вульвовагинальный кандидоз

В современном мире, когда демографическая ситуация сохраняется нестабильной, особенно в России, важен каждый фактор, способствующий увеличению рождаемости, а своевременное выявление инфекций, в т. ч. урогенитальной, и прегравидарная подготовка являются определенным резервом для этого. Важно не только общее число родов, но и снижение в их структуре преждевременных родов, и успешность решения этого вопроса связана, в частности, с выявлением и лечением урогенитальной инфекции на этапе планирования беременности [13].

ВВК занимает 2-е место на территории РФ среди урогенитальных инфекций [14]. В США и европейских странах

ежегодно регистрируется до 13 млн случаев этого заболевания. Аналогичная ситуация прослеживается и в других экономически развитых странах. В азиатских, африканских и латиноамериканских государствах уровень заболеваемости в несколько раз превышает европейский [5, 15].

Известно, что заболеваемость ВВК возрастает с началом половой активности, хотя отсутствуют достоверные доказательства передачи половым путем. Ведущие эксперты отмечают, что среди урогенитальных заболеваний ВВК составляет почти половину случаев, большая часть которых приходится на активных молодых пациенток, из них 2/3 имеют, как правило, минимум 1 эпизод патологического процесса в этом возрастном периоде [8].

Известно, что причиной возникновения ВВК являются грибы рода *Candida*, насчитывающие свыше 180 видов. Они представлены во влагалище здоровой женщины, находясь в определенном равновесии с другими микробами [6, 16].

Следует упомянуть, что *Candida albicans* в подавляющем большинстве случаев вызывает острые формы заболевания, тогда как остальные представители этого рода выделяются при рецидивирующих ВВК. Отягощающим моментом, усугубляющим течение заболевания и требующим специфических подходов к лечению, является наличие экстрагенитальных заболеваний, связанных с нейроэндокринной системой, хронических очагов инфекции, возрастных изменений репродуктивной системы, компрометирующих как системный, так и локальный иммунитет [16].

В течение последнего десятилетия распространенность ВВК, связанная с *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и т. д.), двукратно увеличилась. Возрастающая устойчивость этих микроорганизмов к лекарственным препаратам, которыми пользуются больные, диктует необходимость использования все новых медикаментов и подходов к лечению ВВК [16].

ВВК сопровождается выраженными клиническими проявлениями, приводящими к развитию психосоматических нарушений при отсутствии должного эффекта от проводимой терапии, что неблагоприятно воздействует на состояние организма в целом и снижает качество жизни пациенток [12, 14]. Как правило, *C. albicans* выявляется при неосложненном ВВК преимущественно у здоровых взрослых женщин без предрасполагающих факторов утяжеления заболевания, при этом ВВК протекает остро, с ярко выраженными воспалительными изменениями. Хронический (рецидивирующий) ВВК длительностью свыше 2 мес., проявляющийся не менее 4 раз в год, ассоциирован с другими видами *Candida* [11].

К числу наиболее частых признаков, обнаруживаемых при осмотре пациенток с ВВК, относят покраснение стенок влагалища и вульвы, отечность, белесоватую пленку на слизистой оболочке влагалища, которую можно легко удалить ватно-марлевым тупфером. При осложненном ВВК могут появляться трещины на слизистых оболочках и кожных покровах в области вульвы, задней спайки и перианальной области, сухость, атрофия, лихенизация пораженных участков [17, 18].

Следует отметить, что ни одно из перечисленных клинических проявлений ВВК не является специфичным. Основным фактором патогенности *Candida* служит способность к диморфной трансформации (переход от почкования к росту псевдогиф), свидетельствующая об усилении патогенности грибов [16–22].

Известно, что у молодых женщин частота ВВК значительно ниже и составляет около 20%, тогда как во вре-

мя беременности изменяется микрэкосистема влагалища с преобладанием в ней грибов, что приводит к возрастанию заболеваемости до 31,4% [23].

Изменение микробиоты влагалища во время беременности связывают с эстрогенизацией организма, которая способствует накоплению в многослойном плоском эпителии гликогена — субстрата питания грибов, а это, в свою очередь, еще более усиливает их адгезию [14, 18].

До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы связи ВВК и преждевременных родов. Имеющиеся в литературе сведения об этом малочисленны и не до конца изучены, хотя имеются данные об активации локального каскада провоспалительных цитокинов, участвующих в инициации неблагоприятных исходов беременности, и особенно преждевременных родов [23].

Данные Кохрейновского обзора свидетельствуют, что частота угрожающих преждевременных родов у больных с яркой клинической картиной ВВК, подтвержденной микроскопией мазка из влагалища и данными культуральных исследований, и у беременных без таковой отличалась достоверно. При этом не учитывались исходы самой беременности [24].

Данные литературы, подтвержденные клиническими протоколами ведущих профессиональных сообществ РФ, Европы и США, свидетельствуют, что показанием к лечению ВВК служат клинические проявления заболевания и выявление *Candida spp.* при микроскопии и микробиологическом исследовании отделяемого из влагалища. При этом не подлежат лечению небеременные носительницы *Candida spp.*, а также их партнеры-мужчины [7, 19, 25].

Выбор противогрибковых препаратов в основном зависит от рода грибов. Так, при выявлении форм грибов *C. albicans* как у беременных, так и небеременных целесообразно назначение препаратов азолового ряда, тогда как при обнаружении других форм грибов рекомендуется назначение медикаментов полиенового ряда [26].

В международных протоколах имеется особое предписание для лечения беременных с ВВК, включающее использование противогрибковых препаратов локального действия азолового ряда, имеющих высокий профиль безопасности для плода [19, 27].

Из антимикотических препаратов азолового ряда оптимальным является 2% вагинальный крем Клотримазол, эффективность которого подтверждена в Кохрейновском обзоре (длительность терапии — 6 дней) [7, 19, 25]. Для лечения беременных с ВВК аппликатор не используется во избежание повреждений родовых путей.

В литературе обсуждается вопрос относительно лечения беременных с носительством *Candida*. Несмотря на имеющиеся противоречия, данные последних лет свидетельствуют о неблагоприятном влиянии носительства грибов, особенно во II триместре [7, 19], на исходы беременности. Исследования показали высокую эффективность и безопасность крема Клотримазол в предупреждении преждевременных родов [6, 23, 28].

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Известно, что течение беременности могут осложнять не только инфекции органов репродуктивной системы, но, часто, и инфекции мочевыделительной системы, в т. ч. цистит и пиелонефрит. Особую актуальность приобретает бессимптомная бактериурия (ББ), которая диагностируется при получении двух последовательных об-

разцов мочи с наличием одного и того же бактериального агента в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл или одного образца мочи, полученного с помощью катетера, с концентрацией микроорганизмов $\geq 10^2$ КОЕ/мл [29].

Почти у каждой 10-й беременной, по данным литературы, имеется ББ, тогда как в общей популяции ББ наблюдается в 3 раза реже. Отсутствие лечения у беременных с ББ повышает риск возникновения пиелонефрита до 30%, который угрожает как здоровью матери, так и здоровью плода [30–32].

Согласно данным Кохрейновского обзора лечение ББ антибиотиками приводило к снижению числа маловесных детей в родах (отношение шансов 0,64, 95% доверительный интервал 0,45–0,93) [31]. Канадские ученые изучили эффективность скрининга при ББ и показали, что использование антибиотиков у беременных со значительной бактериурией снижало риски развития пиелонефрита и рождения маловесных детей. Однако авторы подчеркнули слабую силу полученных доказательств и нецелесообразность скрининговых программ при ББ у беременных [33].

Сомнения относительно скрининга при ББ высказали также нидерландские исследователи, не обнаружившие взаимосвязи ББ с преждевременными родами [34]. Анализ показал, что в первой половине беременности абсолютный риск развития пиелонефрита при ББ крайне низкий [35].

В нашей стране, несмотря на неоднозначные данные зарубежных экспертов, клиническими протоколами предусмотрены скрининг беременных на ББ после 14 нед. беременности с целью профилактики тяжелых инфекционных заболеваний мочевыделительной системы и этиотропное лечение избыточной бактериальной колонизации.

До настоящего времени не определена длительность приема антибиотиков при ББ. Безусловно, предпочтительны короткие курсы антибиотиков для максимального снижения влияния на плод [33]. Однако надо понимать, что сокращение длительности антибактериальной терапии может привести к недостаточной эффективности результатов и, впоследствии, к персистенции бактерий в органах мочевыделительной системы. Исключительной альтернативой может служить однократный прием фосфомицина (например, Фосфомицин Эспарма), обеспечивающий оптимальную длительность воздействия и эффективную эрадикацию бактерий в короткие сроки. Это нашло отражение в федеральных и международных клинических рекомендациях [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современных данных показал высокую эффективность персонифицированного противомикробного лечения во время беременности препаратами с коротким курсом терапии, к числу которых принадлежат 2% вагинальный крем Клотримазол и фосфомицин трометамол (Фосфомицин Эспарма). Урогенитальные инфекции, осложняющие беременность, относятся к модифицируемым факторам невынашивания, а своевременная верификация инфекционного агента и адекватное противомикробное лечение являются действенными инструментами снижения репродуктивных потерь.

Благодарность/Acknowledgement

Авторы и редакция благодарят компанию «Эспарма ГмбХ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Hong K.H., Hong S.K., Cho S.I. et al. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis. *Ann Lab Med.* 2016;36(5):441–449. DOI: 10.3343/alm.2016.36.5.441.
2. Swartz J.D., Lachman M., Westveer K. et al. Yeoman Characterization of the Vaginal Microbiota of Ewes and Cows Reveals a Unique Microbiota with Low Levels of Lactobacilli and Near-Neutral pH. *Front Vet Sci.* 2014;1:19. DOI: 10.3389/fvets.2014.00019.
3. Freitas A.C., Bocking A., Hill J.E. et al. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome.* 2018;6:117. DOI: 10.1186/s40168-018-0502-8.
4. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83–93. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.
5. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф. и др. Сертаконазол (залин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013;2.
6. Leli C., Menacit A., Meucci M. Association of pregnancy and candida vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Miner Ginecol.* 2013;65(3):303–309. PMID: 23689173.
7. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
8. Kenyon C.R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448–454. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000112.
9. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
10. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Annual review of medicine.* 2000;51:349–356. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349.
11. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушин А.Е. и др. Результаты исследования цервик-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. Акушерство и гинекология. 2018;11:50–59. DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
12. Sangkomkarnhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.
13. Goldenberg R.L., Cuhone J.F., Ions J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
14. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Домова Н.А. и др. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019;7:52–56.
15. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1–110. PMID: 21160459.
16. Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Рыжков В.В. Опыт применения сертаконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019;(13):160–165.
17. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H. et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651–667. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1291579.
18. Sobel J.D. 53 Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and Cutaneous Vulval Lesions. In book: *Infectious Diseases (Fourth Edition).* 2017;1:483–491. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00053-8.
19. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
20. Muzny C.A., Schwebke J.R. Biofilms: An Underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601–606. DOI: 10.1093/cid/civ353.
21. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р. Кандидозный вульвовагинит: состояние изучения проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(3):108–111.
22. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):76–81. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81.
23. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
24. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD000225. DOI: 10.1002/14651858.CD000225.
25. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. М., 2019.
26. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:465–470. DOI: 10.1007/s11908-010-0137-9.
27. Paquette V.C., Elwood C. The safety of oral fluconazole therapy in pregnancy. *CMAJ.* 2019;191(7):E177–E178. DOI: 10.1503/cmaj.190079.
28. Roberts C.L., Algert C.S., Rickard K.L., Morris J.M. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:31. DOI: 10.1186/s13643-015-0018-2.
29. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643–654. DOI: 10.1086/427507.

30. Moore A., Doull M., Grad R. et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ.* 2018;190(27):E823–E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.
31. Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
32. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум; 2017.
33. Wingert A., Pillay J., Sebastianski M. et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open.* 2019;9(3):e021347. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021347.
34. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1324–1333. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
35. Angelescu K., Nussbaumer-Streit B., Sieben W. et al. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):336. DOI: 10.1186/s12884-016-1128-0.
36. Keating G.M. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs.* 2013;73(17):1951–1966. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y.
37. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992;20(Suppl 4):S313–S316. DOI: 10.1007/BF01710022.

References

1. Hong K.H., Hong S.K., Cho S.I. et al. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis. *Ann Lab Med.* 2016;36(5):441–449. DOI: 10.3343/alm.2016.36.5.441.
2. Swartz J.D., Lachman M., Westveer K. et al. Yeoman Characterization of the Vaginal Microbiota of Ewes and Cows Reveals a Unique Microbiota with Low Levels of Lactobacilli and Near-Neutral pH. *Front Vet Sci.* 2014;1:19. DOI: 10.3389/fvets.2014.00019.
3. Freitas A.C., Bocking A., Hill J.E. et al. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome.* 2018;6:117. DOI: 10.1186/s40168-018-0502-8.
4. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83–93. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.
5. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф. и др. Сертаконазол (залин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013;2 (in Russ.).
6. Leli C., Menacit A., Meucci M. Association of pregnancy and candida vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Miner Ginecol.* 2013;65(3):303–309. PMID: 23689173.
7. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
8. Kenyon C.R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448–454. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000112.
9. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
10. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Annual review of medicine.* 2000;51:349–356. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349.
11. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушин А.Е. et al. Results of a study of cervico-vaginal microbiota by real-time PCR in pregnant women with menacing premature births. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;11:50–59 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
12. Sangkomkarnhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.
13. Goldenberg R.L., Cuhone J.F., Ions J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
14. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Домова Н.А. et al. Prevention of preterm birth in pregnant women with vaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet.* 2019;7:52–56 (in Russ.).
15. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1–110. PMID: 21160459.
16. Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Ryzhkov V.V. Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet.* 2019;(13):160–165 (in Russ.).
17. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H. et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651–667. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1291579.
18. Sobel J.D. 53 Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and Cutaneous Vulval Lesions. In book: *Infectious Diseases (Fourth Edition).* 2017;1:483–491. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00053-8.
19. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
20. Muzny C.A., Schwebke J.R. Biofilms: An Underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601–606. DOI: 10.1093/cid/civ353.

21. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Bondarenko K.R. Candidiasis vulvovaginitis: the state of knowledge of the problem. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2017;17(3):108–111 (in Russ.).
22. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Possibilities of using natamycin in the treatment of candidal vulvovaginitis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):76–81. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81 (in Russ.).
23. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
24. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD000225. DOI: 10.1002/14651858.CD000225.
25. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract. M.; 2019 (in Russ.).
26. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:465–470. DOI: 10.1007/s11908-010-0137-9.
27. Paquette V.C., Elwood C. The safety of oral fluconazole therapy in pregnancy. *CMAJ*. 2019;191(7):E177–E178. DOI: 10.1503/cmaj.190079.
28. Roberts C.L., Algert C.S., Rickard K.L., Morris J.M. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4:31. DOI: 10.1186/s13643-015-0018-2.
29. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643–654. DOI: 10.1086/427507.
30. Moore A., Doull M., Grad R. et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ*. 2018;190(27):E823–E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.
31. Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
32. Urology. Russian clinical recommendations. Ed. Yu.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: Medforum; 2017 (in Russ.).
33. Wingert A., Pillay J., Sebastianski M. et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open*. 2019;9(3):e021347. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021347.
34. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1324–1333. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
35. Angelescu K., Nussbaumer-Streit B., Sieben W. et al. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):336. DOI: 10.1186/s12884-016-1128-0.
36. Keating G.M. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951–1966. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y.
37. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992;20(Suppl 4):S313–S316. DOI: 10.1007/BF01710022.

Сведения об авторах:

¹Гаспарян Сусанна Арташесовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ДПО, ORCID iD 0000-0001-8284-8117;

^{1,2}Хажбиев Астемир Андемирович — аспирант кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ДПО, врач акушер-гинеколог, ORCID iD 0000-0002-4063-5479;

¹Деревянко Татьяна Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ДПО, ORCID iD 0000-0003-1659-319X.

¹ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

²ГБУЗ СК «Городская больница» г. Невинномысска. 357112, Россия, Ставропольский край, г. Невинномысск, ул. Павлова, д. 5.

Контактная информация: Гаспарян Сусанна Арташесовна, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.10.2019.

About the authors:

¹Susanna A. Gasparyan — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Urology, Children Urology and Andrology, Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0001-8284-8117;

^{1,2}Astemir A. Khazhbiev — MD, post-graduate student of the Department of Urology, Children Urology and Andrology, Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-4063-5479;

¹Tatyana I. Derevyanko — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Children Urology and Andrology, Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-1659-319X.

¹Stavropol State Medical University. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation.

²Nevinnomyssk City Hospital. 5, Pavlova str., Nevinnomyssk, 357112, Russian Federation.

Contact information: Susanna A. Gasparyan, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.10.2019.