

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210

# Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита

Э.А. Маркова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции не только стали эпидемиологической и клинической проблемой, но и влекут большие социальные и психологические последствия. Это определяет актуальность разработки эффективных стратегий диагностики и методов терапии инфекционных заболеваний женских половых органов. Настоящий обзор посвящен проблеме наиболее распространенных вульвовагинальных инфекций: бактериального вагиноза (БВ) и кандидозного вульвовагинита (КВВ). Особое внимание уделено вагинальным лекарственным формам комбинации метронидазола и миконазола, используемым для лечения этих значимых в акушерско-гинекологической практике патологических состояний. Несмотря на то что публикаций, посвященных изучению и оценке клинической эффективности указанной комбинации, как в отечественной, так и в зарубежной литературе — огромное количество, не теряет актуальности вопрос снижения дозы препаратов, поиска минимальной эффективной дозы для терапии БВ, КВВ и вагинитов смешанной этиологии. Представлены данные по эффективности новой лекарственной формы — вагинальных капсул Гинокапс («Минскинтеркапс», Республика Беларусь), представляющих собой комбинированное лекарственное средство, содержащее низкие дозы миконазола и метронидазола (по 100 мг). В результате проведенной терапии удалось добиться микробиологической санации, нормализации количества лейкоцитов и улучшения флороценоза влагалища, а удобство применения вагинальных капсул обеспечивало приверженность терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, метронидазол, миконазола нитрат, вагинальные капсулы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Маркова Э.А. Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):205–210. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.

## Efficacy of metronidazole and miconazole vaginal co-formulation for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis

E.A. Markova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Recurrent vulvovaginal infections being an epidemiological and clinical issue also have social and psychological implications. As a result, the development of the effective diagnostic strategies and therapeutic approaches to female genital infections is important. This paper reviews the most common vulvovaginal infections, i.e., bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Topical metronidazole and miconazole vaginal dosage forms prescribed for these relevant obstetrical gynecological disorders are highlighted. Although numerous domestic and foreign publications on the clinical efficacy of this combination are available, dose reductions and the minimum therapeutically effective doses for bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, and mixed vaginitis are still challenging entities. The data on the efficacy of a novel dosage form, Gynocaps® vaginal capsules, containing low doses of miconazole (100 mg) and metronidazole (100 mg) are addressed. The treatment has resulted in microbiological cleaning, the normalization of vaginal WBC count, and the improvement of vaginal florocenosis. In addition, easy-to-use vaginal capsules ensure treatment adherence.

**KEYWORDS:** bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, metronidazole, miconazole nitrate, vaginal capsules.

**FOR CITATION:** Markova E.A. Efficacy of metronidazole and miconazole vaginal co-formulation for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):205–210. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционная патология женских половых органов в настоящее время является одной из важнейших проблем в акушерско-гинекологической практике и не теряет своей актуальности, несмотря на появление новых препаратов и других средств терапии [1–3].

Во многих странах мира в последние годы фиксируется рост сексуально-трансмиссивных инфекций, и, невзирая на прогресс современных технологий в таких областях, как клиническая микробиология и фармакология, бактериальный вагиноз (БВ) и кандидозный вульвовагинит (КВВ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре

акушерско-гинекологических заболеваний. По данным ряда исследователей, частота выявления неспецифических инфекций вагинального тракта составляет до 30% в общей структуре заболеваний женских половых органов [4, 5]. Среди воспалительных заболеваний наружных половых органов наиболее часто встречаются БВ, КВВ, а также неспецифический бактериальный вагинит, обусловленный ростом условно-патогенной микрофлоры [6]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении инфекционных заболеваний генитального тракта, именно БВ и КВВ остаются значимой проблемой по причине их частых рецидивов в связи с недостаточной эффективностью используемых схем лечения, что можно объяснить часто меняющимся составом вагинальной флоры, нарушением иммунных механизмов защиты слизистой влагалища и т. д. [7].

## Клиническое течение БВ и КВВ

Бактериальный вагиноз — инфекционный невоспалительный процесс, ассоциированный с дисбиозом влагалищного тракта и характеризующийся высокой концентрацией облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов и резким снижением или отсутствием лактобактерий в отделяемом влагалища. БВ является распространенной причиной патологических выделений из влагалища, характеризуется чрезмерным ростом преимущественно анаэробных организмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus spp.*) во влагалище, что приводит к замещению лактобацилл и повышению pH влагалища. БВ может возникать и переходить в стадию ремиссии спонтанно, но часто проявляется клинически как хроническое или рецидивирующее заболевание. БВ чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста, но также может встречаться у женщин в менопаузе [5, 8, 9]. В результате многочисленных исследований выявлена тесная связь БВ с бесплодием, прерыванием беременности на разных сроках, угрозой выкидыша и преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами в послеродовом периоде, развитием клеточной атипии на шейке матки [10–12]. Пациентки с БВ жалуются на обильные выделения из влагалища белей белого или серого цвета с неприятным аминным запахом, усиливающиеся во время менструации и после полового акта. Жалобы на зуд, жжение, дискомфорт в области вульвы, диспареунию редки или отсутствуют [2, 4]. Течение заболевания может быть бессимптомным или с клиническими проявлениями. Независимо от вариантов патологического состояния необходимо проводить эффективную терапию для нормализации флоры генитального тракта.

Другая, не менее значимая патология генитального тракта — КВВ. Если говорить о кандидозной инфекции, то у каждой третьей женщины в мире когда-либо был эпизод грибковой инфекции [13]. КВВ — одна из наиболее частых причин обращения женщин разного возраста за медицинской помощью. Данная патология определяется как симптоматический вагинит — воспалительный процесс во влагалище, в который часто вовлекается вульва и который вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Основным возбудителем кандидоза — *Candida albicans*, которая является причиной 85–90% случаев КВВ. Другие виды грибов (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*) обуславливают 1,2–2,7% случаев развития КВВ. Канди-

доз считается второй по распространенности причиной вагинита после БВ [14]. Факторы риска развития КВВ включают беременность, сахарный диабет и прием системных антибиотиков. Данные о том, что различные виды контрацептивов также являются факторами риска, противоречивы. Часто КВВ имеет бессимптомное и рецидивирующее течение. Основными симптомами являются зуд вульвы и патологические выделения из влагалища различного характера — от незначительных белей до густых творожистых выделений. Склонность к хроническому и рецидивирующему течению, по мнению ряда авторов, объясняется снижением чувствительности возбудителя к противогрибковым препаратам, что требует постоянной смены терапии и поиска новых препаратов для лечения [13, 15].

Таким образом, как свидетельствуют данные статистики, вопрос о подборе эффективных препаратов и схем лечения весьма актуален. Изолированные схемы терапии БВ и ВВК, прописанные в клинических протоколах Минздрава России, неодинаково эффективны у разных категорий пациенток. Сочетание БВ и КВВ с хроническим и рецидивирующим течением создает определенные трудности в подборе эффективного препарата для лечения по причине формирования иммунодефицитного состояния во влагалище [5].

## МЕТРОНИДАЗОЛ И МИКОНАЗОЛА НИТРАТ В ЛЕЧЕНИИ БВ И КВВ

В гинекологической практике в нашей стране и во всем мире уже в течение нескольких лет с целью терапии БВ и КВВ успешно используется комбинация метронидазола и миконазола нитрата под разными торговыми названиями [1, 2, 16–19]. Именно данная комбинация действующих веществ, применяемая у пациенток с инфекционно-воспалительной акушерско-гинекологической патологией, зарекомендовала себя как средство с высокой клинической эффективностью. Проведенные клинические испытания показывают возможности широкого применения лекарственных препаратов с такой комбинацией действующих веществ. За последние 20 лет исследователи разных стран изучали фармакологическую и клиническую эффективность комбинации метронидазола и миконазола для интравагинального введения.

Группа исследователей из Стамбула под руководством Е. Ozyurt [18] проводила работу по оценке эффективности комбинации метронидазола 500 мг и миконазола 100 мг для лечения КВВ, БВ и смешанных вагинальных инфекций. В исследование было включено 97 пациенток с клиническим диагнозом «вагинит», первая группа из которых получала изучаемую комбинацию, вторая — только метронидазол (основные группы) и третья — плацебо. Каждая пациентка ежедневно получала одну свечу вагинально в течение 7 дней. Проводили гинекологические и микробиологические исследования на 8–10-й и 21–23-й дни после начала лечения. Симптомы вагинита были устранены у 91% обследованных пациенток, улучшение отмечалось еще у 7%. Частота рецидивов после курса лечения составила 2,7%, 3,8% в основных группах и 16,1% в группе плацебо. По результатам микробиологических исследований эффективность лечения смешанных инфекций в среднем составила 86%: для кольпита, вызванного трихомонадами и условно-патогенной бактериальной флорой — 93%,

для КВВ на фоне БВ — 73%. Из этого следует, что комбинация метронидазола и миконазола обеспечивает быстрое и эффективное лечение вагинита, независимо от того, моно- или смешанной инфекцией он вызван.

Другое исследование с похожим дизайном было проведено группой ученых под руководством F. Reixoto [2]. Оценивали эффективность вагинальной формы препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата, применяемого ежедневно в течение 7 дней при лечении вагинита. В исследовании приняли участие 92 женщины с БВ и КВВ. Гинекологическое обследование и лабораторная диагностика проводились до и после лечения. Полученные результаты убедительно свидетельствовали об уменьшении выраженности симптомов вагинита. Клиническая эффективность составила 87,7%, в то время как, по данным лабораторной диагностики при микроскопии и определении культуры *C. albicans*, эффективность составила 81,8% и 73,9% соответственно. Эффективность терапии БВ была оценена в 75%, при этом, по данным бактериологического исследования, у 63,6% женщин после санации влагалища культура *Gardnerella vaginalis* не определялась. Побочных эффектов пациентки не отмечали. Лекарственная форма хорошо переносилась. Таким образом, комбинация 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола при однократном ежедневном применении оказалась эффективной в лечении наиболее распространенных причин вагинита.

Еще одно большое рандомизированное исследование по оценке высоких доз интравагинальной формы комбинации метронидазола и миконазола для профилактики вагинальных инфекций у ВИЧ-негативных женщин провели R. Scott McClelland et al. [1]. Учитывая, что вагинальные условно-патогенные инфекции достаточно распространены, часто рецидивируют и могут увеличить риск развития у женщин инфекций, передаваемых половым путем, была проведена оценка новой схемы терапии вагинитов, направленной на предотвращение рецидивов вагинальных инфекций. В исследование были включены ВИЧ-негативные женщины в возрасте 18–45 лет с одной или более вагинальными инфекциями, включая БВ и КВВ или кольпит, вызванный *Trichomonas vaginalis*. Пациентки получали вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол и миконазол в дозе 750 мг и 200 мг соответственно, или плацебо. Курс лечения составил 5 ночей в месяц в течение 12 мес. Оценка эффективности проводилась каждые 2 мес. на основании данных бактериоскопического и культурального исследований. Всего в исследовании приняли участие 234 женщины, из них 118 составили основную группу, 116 — группу плацебо. Показано, что пациентки основной группы стали обращаться к гинекологу статистически значимо ( $p < 0,05$ ) реже, чем женщины группы плацебо.

J. van Schalkwyk et al. [20] анализировали ранее накопленные данные с целью дать рекомендации по скринингу и лечению КВВ, БВ и трихомониаза. Оценивали эффективность антибиотикотерапии и терапии противогрибковыми препаратами с антимикробной активностью у пациенток с простыми и осложненными формами инфекций половых органов, а также влияние указанных патологий на течение и исходы беременности. Использовались данные систематических обзоров, рандомизированных контрольных клинических исследований. Было установлено, что КВВ поражает 75% женщин хотя бы один раз в жизни. С целью лечения использовали местные лекарствен-

ные формы и пероральные противогрибковые препараты азольной группы, которые были одинаково эффективны. Трихомонадный кольпит, инфекция, передающаяся половым путем, вызванная *Trichomonas vaginalis*, встречалась достоверно реже, чем КВВ, при этом требовала обязательного проведения терапии. Применяли препараты метронидазола в дозировке 500 мг, суточная доза 2 г/сут. Эффективность терапии составила 88% для трихомониаза при длительности курса лечения 7 дней. Совместное лечение вместе с половым партнером повышало скорость выздоровления. Использование беременными пациентками с ВВК и БВ комбинации азолов и метронидазола оказалось эффективным способом профилактики преждевременных родов. Для терапии БВ с клиническими проявлениями было достаточно 7-дневного курса лечения. Более длительные курсы терапии БВ были рекомендованы женщинам с частыми рецидивами (более 4 раз в год).

Еще одно интересное пилотное клиническое исследование, проведенное T.J. Aguin et al. [21], посвящено применению вагинальной формы метронидазола в сочетании с миконазолом в высоких дозах при рецидивирующем БВ. Работа включала 43 женщины с симптоматическим рецидивирующим БВ. Авторы сравнили 2 дозы: 500 мг и 750 мг метронидазола, в сочетании с миконазолом или без него. Препараты применялись интравагинально в течение 7 дней. Результаты оценивали после контрольных бактериоскопического и культурального исследований, которые проводили трехкратно в периоды от 3 до 7 дней, от 30 до 35 дней и от 60 до 70 дней. Эффективность терапии независимо от состава компонентов лечения составила 92,6% уже на 2-м визите, 62,1% на 3-м визите и 51,4% на 4-м визите. На 2-м визите статистически значимой разницы показателей клинической эффективности между пациентками, получавшими метронидазол в дозе 750 мг и в дозе 500 мг в сочетании с миконазолом, получено не было — эффективность оценивалась как 90,5% и 85% соответственно. На 3-м визите с достоверной вероятностью наблюдалось значительное улучшение показателей клинической эффективности у пациенток, получавших метронидазол 750 мг в сочетании с миконазолом (78,9%), по сравнению с теми, кто получал меньшую дозу метронидазола (500 мг) в сочетании с миконазолом (44,4%). На 4-м визите сохранялась достоверная разница между этими группами пациенток — 68,4% против 33,3%. Повышение дозы миконазола не увеличивало клиническую эффективность лечения у женщин с БВ. Очевидно, что клиническая эффективность комбинации метронидазола 750 мг в сочетании с миконазолом является дозозависимой.

Схожие данные были получены в подобных по дизайну и применяемым лекарственным формам исследованиях, которые проводились в РФ [22–25].

Не так давно проведена работа [22] по оценке эффективности различных вариантов локальной терапии пациенток со смешанной формой вагинального дисбиоза, планирующих беременность. В сравнительное исследование вошло 123 женщины со смешанной формой вагинального дисбиоза, у которых после окончания курса лечения в течение 6 мес. произошло зачатие с последующим вынашиванием и рождением ребенка. Сравнение проводили в группах, получавших метронидазол и миконазол, монопрепараты (антибактериальный и противогрибковый) и комплексный препарат, содержащий антибактериальный, противогрибковый и противовоспалительный ком-

поненты. При оценке эффективности лечения учитывали клиническую динамику заболевания; данные бактериоскопии отделяемого из цервикального канала и влагалища, полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени для определения возбудителей инфекций, передающихся половым путем; результаты рН-метрии вагинального содержимого (кольпотест). После окончания терапии во всех группах было отмечено достоверное снижение частоты жалоб, которые пациентки предъявляли до начала лечения. При этом в группе с использованием комбинации метронидазола и миконазола нитрата субъективные симптомы имели большую тенденцию к исчезновению, нежели в группах, где пациентки применяли другие препараты. Показана высокая эффективность комбинации метронидазола 500 мг и миконазола нитрата 100 мг в отношении как простейших, так и облигатных грамположительных и грамотрицательных анаэробов. Лабораторные данные подтверждали клиническую эффективность: на 5-е сут первая степень чистоты влагалищного мазка определялась у 87,1% пациенток, получавших комбинацию метронидазола и миконазола нитрата. Сделан вывод о том, что данная комбинация действующих веществ для терапии смешанных форм вагинального дисбиоза оптимальна по всем показателям и может быть рекомендована с целью санации урогенитального тракта при прекоцепционной подготовке.

Т.Ю. Пестрикова и соавт. [23] в статье о современных подходах к верификации диагноза БВ и тактике ведения показали, что комбинация метронидазола и миконазола эффективна при лечении БВ, КВВ и смешанных вагинальных инфекций. Результаты многочисленных исследований именно данной комбинации подтверждают ее эффективность при БВ и вагинитах смешанной этиологии и позволяют рекомендовать препараты с данной комбинацией действующих веществ даже при осложненных формах воспалительных заболеваний женских половых органов. Клинически доказано, что после курса терапии метронидазолом в сочетании с миконазолом не развивалось резистентности к терапии и не возникало рецидивов заболевания, а также наблюдалось длительное сохранение нормоценоза влагалища.

Таким образом, публикаций, посвященных изучению и оценке клинической эффективности комбинации метронидазола и миконазола, как в зарубежной, так и в отечественной литературе представлено довольно много. Препараты с разными торговыми названиями отличаются дозировками, активными веществами и лекарственными формами (вагинальные таблетки, свечи). Между тем сохраняет актуальность вопрос снижения дозы препаратов и поиска минимальной эффективной дозы для терапии БВ, КВВ и вагинитов смешанной этиологии.

Так, в работе С.Г. Diniz et al. [26] было убедительно доказано, что существуют патогенные штаммы *Bacteroides fragilis* (анаэробы, наиболее устойчивые к противомикробным препаратам), которые чувствительны к низким концентрациям метронидазола. В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что даже невысокие концентрации метронидазола обуславливали изменения вирулентности микроорганизмов данной группы. Такие фундаментальные исследования не многочисленны и, вероятно, могли стать предпосылкой к созданию комбинации метронидазола и миконазола в низких дози-

ровках (по 100 мг), если предположить, что малые дозы активных веществ будут не менее эффективны в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта.

Группа исследователей из Белоруссии под руководством Л.М. Небышинец [27] провела клинические исследования по сравнительной оценке клинической, параклинической, лабораторной эффективности и безопасности вагинальных капсул с комбинацией метронидазола 100 мг и миконазола нитрата 100 мг (Гинокапс, «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) у пациенток с КВВ (комбинация этих действующих веществ в более высоких дозах уже прекрасно зарекомендовала себя). Авторы сравнивали данную лекарственную форму с ее полным аналогом в форме вагинальной таблетки. Была применена стандартная схема терапии: 1 капсула (таблетка) вагинально в течение 10 дней. Дополнительная фармакотерапия не применялась. Оценка эффективности терапии проводилась на основе динамики данных гинекологического осмотра, микроскопии мазков на 4–5-й день лечения и на завершающем визите и показателей безопасности препарата по шкале UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser) в конце курса лечения. Микробиологическая санация в результате проведенной терапии была достигнута уже к сроку промежуточного визита. Исчезновение дрожжевого гриба улучшало флороценоз влагалищного тракта и нормализовало количество лейкоцитов. Данные по двум лекарственным формам были сопоставимы и не имели статистически значимых различий. Вагинальные капсулы даже с небольшими дозами метронидазола и миконазола нитрата обеспечивали высокие концентрации действующих веществ в тканях в сравнении с данными аналогичных исследований, проведенных в европейских странах, по изучению этой комбинации с большими дозами действующих веществ. Переносимость препарата согласно результатам опросника UKU была хорошей: в 100% случаев он не вызывал побочных эффектов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре данные подтверждают эффективность лекарственной комбинации метронидазола и миконазола в лечении БВ, ВВК и микст-инфекций. При этом большинство исследований описывают использование высоких доз препаратов, тогда как есть основания использовать более низкие дозы (по 100 мг действующих веществ), доказавшие свою безопасность и эффективность в санации влагалища. Важно отметить, что более низкие дозы, обуславливающие лечебный эффект, ассоциируются с более низким риском развития побочных эффектов. Лекарственная форма рассматриваемой комбинации в виде вагинальных капсул (Гинокапс) удобна в применении, что обеспечивает приверженность терапии и повышает качество жизни пациенток в любом возрасте.

## Благодарность

Редакция благодарит ООО «Иннолек» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC «Innolek» for the assistance in technical edition of this publication.

**Литература**

1. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1875–1882. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.
2. Peixoto F., Camargos A., Duarte G. et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):287–292. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014.
3. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis.* 2013;40(9):710–714. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5.
4. Rigo G.V., Tasca T. Vaginitis: Review on drug resistance. 2020. DOI: 10.2174/1389450121666200804112340. Online ahead of print.
5. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
6. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2–9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
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. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(7):462–473. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621.
9. Malinova M. Bacterial vaginosis. Treatment of the relapse. *Akush Ginekol (Sofia).* 2012;51(Suppl 1):23–28. PMID: 23236675.
10. Gómez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):386.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042.
11. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):64–67. DOI: 10.3109/14767058.2011.565390.
12. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.
13. Martin Lopez J.E. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0815. PMID: 25775428.
14. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:0815. PMID: 21718579.
15. Schwebke J.R., Taylor S.N., Ackerman R. et al. Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):e01643–1619. DOI: 10.1128/JCM.01643-19.
16. Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):371–376. DOI: 10.1007/s00404-015-3638-9.
17. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.
18. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00388-5.
19. Vapinov B., Tsankova M., Velev R., Georgiev S., Klion D — possibilities of prophylaxis and treatment during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2001;40(4):42–44. PMID: 11803871.
20. Van Schalkwyk J., Yudin M.H. Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):266–274. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.
21. Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis — a pilot study. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):156–161. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829a5558.
22. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. *PMЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):113–119.

23. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;2(1):48–53.
24. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(2):174–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
25. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
26. Diniz C.G., Arantes R.M., Cara D.C. et al. Enhanced pathogenicity of susceptible strains of the *Bacteroides fragilis* group subjected to low doses of metronidazole. *Microbes Infect.* 2003;5(1):19–26. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)00052-7.
27. Небышинец Л.М., Красниченко Л.С., Мартинович А.И. и др. Опыт клинического применения препарата «Гинокапс» в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинские новости.* 2010;12:49–52.

**References**

1. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1875–1882. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.
2. Peixoto F., Camargos A., Duarte G. et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):287–292. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014.
3. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis.* 2013;40(9):710–714. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5.
4. Rigo G.V., Tasca T. Vaginitis: Review on drug resistance. 2020. DOI: 10.2174/1389450121666200804112340. Online ahead of print.
5. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
6. 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.
7. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2–9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
8. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(7):462–473. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621.
9. Malinova M. Bacterial vaginosis. Treatment of the relapse. *Akush Ginekol (Sofia).* 2012;51(Suppl 1):23–28. PMID: 23236675.
10. Gómez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):386.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042.
11. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):64–67. DOI: 10.3109/14767058.2011.565390.
12. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.
13. Martin Lopez J.E. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0815. PMID: 25775428.
14. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:0815. PMID: 21718579.
15. Schwebke J.R., Taylor S.N., Ackerman R. et al. Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):e01643–1619. DOI: 10.1128/JCM.01643-19.
16. Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):371–376. DOI: 10.1007/s00404-015-3638-9.
17. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.

18. Ozyurt E., Toykuliyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00388-5.
19. Vapinov B., Tsankova M., Velev R., Georgiev S. Klion D — possibilities of prophylaxis and treatment during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2001;40(4):42–44. PMID: 11803871.
20. Van Schalkwyk J., Yudin M.H. Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):266–274. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.
21. Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis — a pilot study. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):156–161. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829a5558.
22. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. et al. Prepregnancy preparation of women with mixed vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):113–119 (in Russ.).
23. Pestrikova T. Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;2(1):48–53 (in Russ.).
24. Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(2):174–177 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
25. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health (in Russ.)*. 2018;1(1):82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
26. Diniz C.G., Arantes R.M., Cara D.C. et al. Enhanced pathogenicity of susceptible strains of the *Bacteroides fragilis* group subjected to low doses of metronidazole. *Microbes Infect.* 2003;5(1):19–26. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)00052-7.
27. Nebyshinets L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A.I. et al. Clinical experience with the drug “Gynocaps” in therapy of vulvovaginal candidiasis. *Medical news.* 2010;12:49–52 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Маркова Элеонора Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Контактная информация:** Маркова Элеонора Александровна, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Eleonora A. Markova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Contact information:** Eleonora A. Markova, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.