

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11

Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности

Е.В. Шапошникова

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Роль инфекционного фактора в неблагоприятном течении беременности и развитии осложнений гестационного процесса высока. Представленные в литературе данные свидетельствуют о значимой роли микст-инфекции и коинфекции в реализации вульвовагинитов и их связи с внутриамниотической инфекцией, вызванной полимикробной ассоциацией инфекционных агентов. Статья посвящена анализу исследований по изучению современных подходов к диагностике и лечению вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин во время беременности в зависимости от срока гестации и включения лекарственного средства в действующие клинические рекомендации при беременности с учетом лабораторного подтверждения возбудителя. Особое внимание уделено использованию комбинированных лекарственных средств с доказанной эффективностью и широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и противопротозойного действия с учетом соотношения пользы и риска для пациентки/плода. Представлены данные по эффективному использованию топических форм комбинации лекарственных препаратов метронидазола и миконазола в лечении вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин как на прегравидарном этапе, так и во время беременности с учетом различных схем дозирования и длительности использования препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, вульвовагинит, бактериальный вагиноз, местная терапия, метронидазол, миконазол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шапошникова Е.В. Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):5–11. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.

Current treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy

E.V. Shaposhnikova

Prof. V.F. Voino-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Infections contribute greatly to the unfavorable course of pregnancy and gestational complications. Published data suggest a significant role of mixed infections and coinfections in vulvovaginitis as well as their association with intraamniotic infections caused by multiple microbes. This paper analyzes the studies on the current diagnostic and treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy depending on gestational age and whether a medication is incorporated into the current clinical guidelines. The use of combination drugs with confirmed efficacy and broad-spectrum antimicrobial, fungicide, and antiprotozoal activity considering risk-benefit ratio for the mother and the child is highlighted. The efficacy of topical combination of metronidazole and miconazole for mixed-etiology vulvovaginitis during pre-pregnancy preparation and pregnancy based on various dosing regimens and the duration of use is addressed.

KEYWORDS: pregnancy, vulvovaginitis, bacterial vaginosis, topical treatment, metronidazole, miconazole.

FOR CITATION: Shaposhnikova E.V. Current treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):5–11. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальные инфекции в настоящее время являются одной из значимых проблем в акушерстве и перинатологии. Исследования, определяющие роль инфекционного фактора в неблагоприятном течении беременности и развитии неблагоприятных перинатальных исходов, располагают достаточной доказательной базой [1]. Известно, что заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, такие как дисбиозы и вагиниты, не препятствуют зачатию, но наступление беременности на их фоне ассоциируется с повышенным риском развития осложнений: хорио-

амнионита, истмико-цервикальной недостаточности, преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) и преждевременных родов, послеродовых гнойно-септических осложнений [1–3].

Среди путей проникновения микроорганизмов в полость плодного пузыря выделяют: восходящий (из нижних отделов генитального тракта), гематогенный — из хронических очагов инфекции матери и ятрогенный — при проведении инвазивных диагностических или лечебных процедур [4]. Восходящий путь распространения инфекционного процесса рассматривается как ведущий, при котором нижний полюс плодного пузыря подвергается литическому

воздействию протеиназ, вырабатываемых бактериями, и реализуется ПРПО [5, 6].

Изучение внутриматочного микробиома во время беременности у здоровых пациенток и у женщин с диагностированными инфекциями показало, что бактерии, принадлежащие в общей сложности к 5 типам и 16 порядкам, были обнаружены во внутриматочной микробиоте 349 беременных женщин с внутриамниотической инфекцией. Они принадлежали к 44 родам и 87 различным таксонам. Наиболее часто встречались бактерии типа *Firmicutes* — у 98% пациенток с инфекцией (343/349). Вторым по распространению типом был порядок *Mycoplasmatales* — 57,8% случаев (205/349), у 49% женщин (172/349) были обнаружены бактерии рода *Ureaplasma*. Доли признанных генитальных патогенов составили: *Ureaplasma urealyticum* — 11%, *Streptococcus agalactiae* — 11%, *Mycoplasma hominis* — 9% и *Fusobacterium nucleatum* — 9%. Результаты исследования свидетельствуют о центральной роли восходящего пути инфицирования во время беременности и указывают на возможный вторичный вклад гематогенного пути вторжения во внутриамниотическое пространство [6].

Наличие хронического воспалительного процесса в нижних отделах генитального тракта влечет за собой развитие грозных инфекционных осложнений органов малого таза со стертой или асимптомной клинической картиной. Ретроспективное исследование (n=556) по изучению инфекционного поражения нижнего отдела генитального тракта и его связи с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) с субклинической картиной при участии хламидийной и/или гонококковой инфекции нижних отделов половых путей, бактериальным вагинозом (БВ) или подозрением на них показало, что бессимптомное течение ВЗОМТ выявлено у 27% пациенток с хламидийной инфекцией (отношение рисков (ОР) 3,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–6,3), 26% больных с гонококковой инфекцией (ОР 2,4, 95% ДИ 1,1–5,1) и у 15% женщин с БВ (ОР 2,7, 95% ДИ 1,02–7,2) [7].

Велика роль инфекции в реализации самопроизвольно выкидыша: согласно данным обзора исследований, проведенных в 2009–2014 гг., потенциально предотвратимые инфекции могут быть связаны с 15% потерей беременности в ранние и 66% в поздние сроки [8]. Наличие внутриамниотической инфекции диагностируют в 46–50% случаев, при которых происходят преждевременные роды, при этом чем меньше гестационный срок родов, тем выше частота инфекционного процесса [6, 9].

Роль микст-инфекции и коинфекции в реализации воспалительного процесса

Особенности ведения пациенток с жалобами на патологические выделения из половых путей на современном этапе подразумевают, что чаще всего врач акушер-гинеколог встречается с заболеванием, имеющим смешанную этиологию, вызванным одновременным наличием у пациентки двух и более групп микроорганизмов [10]. Вульвовагиниты и цервициты у женщин репродуктивного возраста чаще всего ассоциированы с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (хламидиями, гонококками, трихомонадами и др.), условно-патогенными бактериями (*M. hominis*, *U. urealyticum*, транзитной флорой) и грибами рода *Candida*, вирусами, причем сочетание их может быть разнообразным и даже взаимоисключающим [11].

Формирование так называемых микст-инфекций, при которых микроорганизмы вступают в коалицию и совместно реализуют патологический процесс в слизистой генитального тракта, и коинфекций с наличием доминантного возбудителя воспалительного процесса на первом этапе и проявлением других возбудителей после элиминации лидирующего создает определенные трудности в диагностике и выборе адекватной терапии. Исследования, посвященные изучению частоты встречаемости микст- и коинфекций у женщин репродуктивного возраста, показали, что микст-инфекция встречается редко, лишь в 5% случаев. Напротив, наличие коинфекции у женщин с вагинитами диагностируют чаще: приблизительно у 20–30% пациенток с БВ выявляются грибы рода *Candida* [12, 13]. Сосуществование патогенов, обуславливающих БВ, и *T. vaginalis* является еще более распространенным, встречающимся в 60–80% случаев [11]. Особое значение придается внутриамниотической инфекции, вызванной полимикробной ассоциацией инфекционных агентов. В исследовании R. Romero [5] по изучению взаимосвязи внутриамниотической инфекции и ПРПО было показано, что микробоассоциированное внутриамниотическое воспаление имело место у 29% (17/59) женщин и различалось в зависимости от гестационного возраста, в котором произошел ПРПО: чем меньше срок беременности при неблагоприятном исходе, тем выше частота микробоассоциированного внутриамниотического воспаления. Частота острого воспаления плаценты (гистологический хориоамнионит и/или фунизит) была значительно выше у пациенток с микробоассоциированным внутриамниотическим воспалением, чем у пациенток без воспаления, — 93,3% (14/15) против 38% (6/16) соответственно (p=0,001).

Безусловно, залогом формирования и сохранения нормальной влагалищной микрофлоры являются существующие «барьеры снизу»: сомкнутая половая щель, оптимальный уровень pH (4,0–4,5), анатомическая целостность шейки матки и достаточное содержание иммуноглобулинов в слизи цервикального канала. С другой стороны, нарушение анатомических барьеров, изменения гормонального фона, дефицит лактобактерий и, как следствие, сдвиг pH в щелочную сторону создают предпосылки для сочетания наиболее частых ассоциаций микроорганизмов в реализации патологического процесса: БВ и аэробного вагинита, БВ и вульвовагинального кандидоза (ВВК).

Бактериальный вагиноз — это инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микробиоты (протективных лактобацилл) другими микроаэрофильными (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробными (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Atopobium vaginae* и др.) микроорганизмами. Метаанализ 32 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (n=30 518) по изучению БВ и промежуточной микрофлоры влагалища как факторов риска неблагоприятного исхода беременности показал, что БВ более чем вдвое увеличивает риск преждевременных родов у бессимптомных пациенток (ОР 2,16, 95% ДИ 1,56–3,00) и у пациенток с симптомами преждевременных родов (ОР 2,38, 95% ДИ 1,02–5,58), а также значительно увеличивает риск поздних выкидышей (ОР 6,32, 95% ДИ 3,65–10,94) и послеродовых гнойно-септических осложнений (ОР 2,53, 95% ДИ 1,26–5,08)

у бессимптомных пациенток [14]. Развитие осложненных гестационного процесса связывают и с наличием аэробного, или неспецифического, вагинита — инфекционно-воспалительного заболевания влагалища, при котором на фоне уменьшения количества лактобацилл и снижения концентрации молочной кислоты происходит активация условно-патогенных аэробных бактерий в основном кишечной группы — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, а также *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* [4, 15].

Вульвовагинальный кандидоз относят к наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта во время беременности. У беременных частота колонизации влагалища грибами рода *Candida* в 1,5–2,0 раза выше, чем у небеременных, и достигает 30–64%, а распространенность бессимптомного носительства составляет 19,6% [15, 16]. На увеличение частоты встречаемости влияют повышенные уровни циркулирующих эстрогенов и отложение гликогена и других субстратов во влагалище во время беременности. Нередко на фоне ВВК возрастает частота развития осложнений течения беременности, увеличивается риск анте- и интранатального инфицирования плода (плацентитов, хориоамнионитов) [15, 17]. Необходимо отметить роль *Candida spp.* в реализации преждевременных родов. Так, у женщин с нелеченым бессимптомным ВВК была более высокая частота спонтанных преждевременных родов по сравнению с беременными без ВВК (6,25% против 2,99%, ОР 2,2, 95% ДИ 0,5–8,7), что соответствовало колонизации грибами рода *Candida* как фактору риска преждевременных родов [16].

Исследования последних лет показали значимую роль полимикробных биопленок в формировании резистентности микроорганизмов к различным лекарственным препаратам, неудачах терапии, рецидивах, хроническом течении вульвовагинальных инфекций [18].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ВУЛЬВОАГИНИТАМИ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В «золотой стандарт» диагностики заболеваний, ассоциированных с нарушением влагалищного биотопа, входят: микроскопическое исследование нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов, полученных из верхней трети боковых сводов влагалища, рН-метрия влагалищного отделяемого, а также полимеразная цепная реакция в режиме реального времени [15].

Основополагающий принцип ведения пациенток с вульвовагинальными инфекциями смешанной этиологии во время беременности заключается в воздействии на все этиологически значимые микроорганизмы с учетом соотношения пользы и риска для пациентки/плода. В связи с этим клиницист, выбирая лекарственное средство, должен учитывать путь введения, режим дозирования, его состав, характер побочных эффектов, наличие данного лекарственного средства в действующих клинических рекомендациях по лечению при беременности с учетом лабораторного подтверждения возбудителя, а также этапность терапии и ожидаемую от пациентки приверженность лечению.

Показаниями к лечению БВ являются наличие клинических проявлений при лабораторном подтверждении диагноза, а также бессимптомное носительство у женщин во время беременности. ВВК подлежит лечению у бере-

менных с симптомами, если диагноз подтвержден обнаружением *Candida spp.* При выявлении *Candida spp.* у женщин без клинической симптоматики лечение не проводится. Лечение трихомониаза показано всем пациенткам с положительным результатом любого из лабораторных методов обследования на наличие *T. vaginalis* независимо от наличия симптомов [15].

Отечественные регламентирующие документы отдают предпочтение использованию топических форм препаратов для лечения неосложненных форм смешанной генитальной инфекции во время беременности [1, 15]. Вагинальный путь введения препаратов топического действия с возможностью создавать высокие концентрации активного вещества на поверхности слизистой оболочки, обеспечивать быструю доставку препарата непосредственно в очаг заболевания и попадание абсорбированных веществ в кровоток, минуя печень, наиболее удобен и, кроме того, не приводит к формированию бактериальной устойчивости. С другой стороны, лекарственные препараты, применяемые для достижения исключительно местного эффекта, должны обладать минимальным влиянием на локальный иммунитет и естественный биоценоз влагалища [19].

Пилотное сравнительное исследование применения вагинальных суппозиторий с содержанием метронидазола (750 мг) и миконазола (200 мг) 2 р/сут в течение 7 дней и перорального приема метронидазола в дозе 2 г однократно для лечения вагинального трихомониаза с оценкой эффекта на 12–15-й и 30–35-й дни показало отсутствие значительных различий в показателях излечения при общей эффективности 90% и 80% соответственно ($p=1,00$). Высокие дозы интравагинального метронидазола в сочетании с миконазолом обеспечивают хорошую переносимость лечения, что позволяет избежать системных побочных эффектов нитроимидазолов при лечении трихомониаза [20].

В настоящее время при ведении пациенток с вульвовагинальными инфекциями постулируется двухэтапный способ лечения, при котором целью первого этапа является эрадикация патогенов из влагалища, второго этапа — восстановление оптимальной биохимической среды влагалища с достаточным количеством лактобактерий [1, 15, 21]. Несмотря на общепринятые терапевтические установки, в литературе представлены также данные, доказывающие эффективность одновременного применения антибиотика и пробиотика [22, 23]. Исследование по изучению схем применения пробиотика с влагалищным путем введения у пациенток с БВ в сочетании с курсом антибактериальной терапии клиндамицином (крем вагинальный 2%) продемонстрировало сопоставимую эффективность двух схем: 1) совместного применения с первого дня антибактериальной терапии (клиндамицин + пробиотик в течение 7 дней, затем только пробиотик в течение 7 дней) и 2) последовательного, сразу после окончания приема антибиотика (клиндамицин в течение 7 дней) курса пробиотика в течение 14 дней. Суммарная оценка клинической и лабораторной эффективности составила 66,7% и 63,0% соответственно при сокращении продолжительности общего курса лечения в 1,5 раза [22].

Препаратом выбора при лечении урогенитального трихомониаза и БВ является препарат из группы 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается во встраивании нитрогруппы молекулы в дыхательную цепь простейших и анаэробов, что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Лекарственное вещество активно в отношении простейших: *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*; анаэ-

робных грамотрицательных (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella*) и грамположительных (*Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) микроорганизмов, а также факультативного анаэроба *G. vaginalis*. К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы, но в присутствии смешанной флоры (аэробов и анаэробов) метронидазол действует синергично с антибиотиками против обычных аэробов с положительным результатом. Лечение БВ у беременных метронидазолом возможно с использованием следующих режимов: перорально (по 250 мг 3 р/сут или по 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней) или вагинально (5 г однократно или в течение 5 дней) во II и III триместрах. Исследования и метаанализ не установили взаимосвязь между использованием метронидазола во время беременности и реализацией тератогенных осложнений у новорожденных [24], однако использование препарата в I триместре противопоказано [15].

Для терапии ВВК препаратами выбора являются производные азола, в частности миконазол, фунгицидный и фунгистатический эффекты которого обусловлены ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, что вызывает гибель клетки гриба. Препарат эффективен при патологии, вызванной *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Pettriellidium boydii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *C. albicans*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Malassezia furfur*, некоторыми грамположительными бактериями.

Поскольку наиболее частыми причинами инфекционно-воспалительного процесса в нижнем отделе генитального тракта являются микробные ассоциации, при лечении отдают предпочтение комбинированным лекарственным средствам с доказанной эффективностью и широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и противопротозоидного действия с возможностью воздействия на аэробные, анаэробные микроорганизмы и представителей рода *Candida* [12]. Однако использование тех или иных препаратов ограничено сроками беременности, на что имеется указание в инструкции по медицинскому применению. Так, до 12 нед. беременности и в период лактации при грудном вскармливании препаратами выбора являются антисептики и натамицин. После 12 нед. беременности возможно интравагинальное применение миконазола, итраконазола, кетоконазола, клотримазола, сертаконазола, тиоконазола, циклопирокса, эконазола [15, 25]. Среди рекомендуемых средств в практике акушера-гинеколога могут применяться комбинированные препараты (неомицин + нистатин + полимиксин В, метронидазол + миконазол, нистатин + нифуратель, бутоконазол + клиндамицин, неомицина сульфат + нистатин + преднизолон + тернидазол) и антисептики (повидон-йод, хлоргексидин, деквалиния хлорид) [13, 26].

Исследование эффективности дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности показало, что использование антисептика (деквалиния хлорида) на первом этапе терапии цервиковагинита позволило снизить частоту рецидивов цервиковагинальных инфекций на 26% по сравнению с группой контроля, где восстановление микробиоценоза влагалища проводилось без учета характера микрофлоры после первого этапа лечения ($p=0,037$) [27]. Интересные данные получены Н.Ю. Катковой и соавт. [17] о длительности лечения в зависимости от рецидивирующего или впервые выявленного патологического

состояния. Так, анализ сравнительной оценки клинико-лабораторной эффективности применения комплексного препарата (тинидазол + тиоконазол) по короткой (3-дневной: по 1 суппозиторию 2 р/сут) и длинной (7-дневной: по 1 суппозиторию в день) схемам лечения беременных с диагнозом «впервые выявленный БВ» или сочетанием БВ с ВВК и пациенток с диагнозом «рецидивирующий БВ» или сочетанием БВ с ВВК показал, что при впервые возникшем дисбиозе и ВВК у беременных во II и III триместрах одинаково эффективны и короткая, и длинная схемы терапии. При рецидивирующем воспалительном и дисбиотическом поражении влагалища у пациенток во II и III триместрах беременности преимущество имеет 7-дневный курс терапии.

Одной из хорошо изученных в настоящее время комбинаций лекарственных препаратов при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин как на преградарном этапе, так и во время беременности является сочетание метронидазола и миконазола, обладающее антибактериальным, противопротозоидным и противогрибковым действием. Исследование по изучению локальной прекоцепционной подготовки пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом с использованием четырех схем лечения (I группа — метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней интравагинально; II группа — интравагинальные аппликации клотримазола (2% крем) 1 р/сут в течение 6 дней; III группа — интравагинальные аппликации клиндамицина фосфата (2% крем) 1 р/сут в течение 6 дней; IV группа — комплексный препарат тернидазол 200 мг + неомицина сульфат 100 мг + нистатин 100 000 ЕД + преднизолон 3 мг по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней) выявило высокую клиническую и микробиологическую эффективность и высокую комплаентность по шкале Мориски — Грин препарата с составом метронидазол + миконазол. Применение клиндамицина фосфата в дальнейшем потребовало сопутствующей антимикотической терапии. После окончания курса лечения в течение 6 мес. у пациенток наступила беременность, закончившаяся рождением ребенка [28].

Разные авторы используют различные схемы дозирования препаратов, содержащих комбинацию метронидазола и миконазола. Более ранние публикации по оценке эффективности и переносимости лекарственного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, используемого ежедневно интравагинально в течение 7 дней для лечения вагинита, обусловленного наиболее часто встречающимися ассоциациями патогенов, выявили уровень клинического излечения в 87,7% случаев при хорошей переносимости [29]. Проспективное исследование с похожим дизайном по оценке эффективности и безопасности использования местного препарата (750 мг метронидазола и 200 мг миконазола) при лечении БВ и ВВК у беременных во II триместре проведено О.В. Бицадзе и соавт. [30]. В исследование были включены 122 беременные (средний возраст составил $29,6 \pm 2,5$ года) в сроке беременности 18–22 нед. с подтвержденными диагнозами БВ ($n=51$) и ВВК ($n=71$). Авторы показали высокую терапевтическую эффективность указанной комбинации препаратов на 14-й и 28-й дни от начала исследования в группе беременных с БВ — 96% (48/51) и 94% (47/51) и в группе с ВВК — 94,2% (65/71) и 91,3% (63/71) соответственно.

Отечественные исследователи доказали положительный эффект при оценке субъективных и лабораторных показателей у пациенток с БВ на фоне лечения и через 14 дней по-

сле проведенной терапии комбинированным препаратом (500 мг метронидазола + 100 мг миконазола). Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности лечения (данные клинической картины нормализовались в 92% случаев, микроскопического исследования — в 94,2% случаев) на фоне хорошей переносимости лекарственного препарата [31]. Похожие данные получены и в зарубежных исследованиях. E. Ozyurt et al. [32] доказали высокую эффективность 7-дневного лечения комбинированным препаратом (метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг) с оценкой через 8–10 и 21–23 дня после начала терапии: купирование симптомов вагинита отмечено у 91% пациенток (67/74) и улучшение — еще у 7% (5/74). Показатели микробиологического излечения наблюдались в 97,3% случаев трихомонадных вагинитов, в 86,6% — бактериальных и в 81% — кандидозных вагинитов при частоте рецидивов 2,7, 3,8 и 16,1% соответственно. Общий микробиологический уровень излечения смешанных инфекций составил 86% (из них 93% — трихомоназ + БВ и 73% — БВ + ВВК). Сочетание метронидазола и миконазола является эффективным при лечении вагинита вне зависимости от изолированной или сочетанной этиологии инфекции.

Л.М. Небышинец и соавт. [33] представили исследование по изучению использования более низких доз комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг (Гинокапс®) по 1 капсуле интравагинально в течение 10 дней при лечении пациенток с клинически верифицированным диагнозом ВВК в сравнении с аналогичным по составу и режиму дозирования препаратом в форме вагинальных таблеток. Оценка эффективности терапии проводилась на основе динамики клинической симптоматики и данных гинекологического осмотра, микроскопии и степени безопасности препарата по шкале опросника UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale). Авторы отметили положительную динамику на 2–3-й день лечения и отсутствие клинических проявлений ВВК на 5-й день у пациенток обеих групп ($p=0,23$). Микробиологическая санация в результате проведенной фармакотерапии была достигнута у женщин обеих групп и не имела достоверных отличий ($p>0,05$), что свидетельствовало об эффективности низких доз комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг на фоне хорошей (100%) переносимости и удобства применения препарата в виде вагинальных капсул. Аналогичные данные [34] получены в проспективном исследовании по использованию комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг (Гинокапс®) при лечении пациенток со смешанными неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (в режиме: вагинальные капсулы 1 р/сут на ночь в течение 10 дней с последующей контаминационной терапией пробиотиком интравагинально в течение 14 дней) с оценкой эффективности через 10 дней и через 1 мес. после окончания терапии. Полученные результаты свидетельствовали о снижении выраженности субъективной симптоматики воспалительного процесса и данных объективного исследования через 10 дней после окончания комплексной терапии у 95,6% женщин, через 1 мес. — у 94,2%, при положительной динамике среднего значения pH вагинального секрета от $6,1\pm 1,4$ до $3,9\pm 0,6$ через 10 дней после окончания терапии и сохранении эффекта по прошествии месяца после окончания курса лечения — $4,0\pm 0,4$. Опыт местной терапии с использованием комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг у женщин с вульвовагинитами смешанной этиологии показал высокую эффективность и безопасность

низких концентраций лекарственных веществ и обусловленную ими удовлетворительную комплаентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективная реальность ведения пациенток с вульвовагинитами во время беременности такова, что в современных условиях смешанные инфекции встречаются значительно чаще, вызывая сложности в постановке диагноза и выборе лекарственной терапии с учетом безопасности и эффективности у беременных. Использование комбинированных препаратов, влияющих на широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и обладающих антибактериальным, противопаразитарным и противогрибковым действием, позволяет добиться клинического эффекта и снизить риск осложнений беременности и количество неблагоприятных исходов, связанных с вагинальной инфекцией.

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. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. перераб. и доп. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Han C., Li H., Han L. et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;38(2):233–239. DOI: 10.1007/s10096-018-3416-2.
3. Hočevar K., Maver A., Vidmaršič M. et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:201. DOI: 10.3389/fmed.2019.00201.
4. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
5. Romero R., Miranda J., Chaemsaihong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
6. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058.
7. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):456–460. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)02118-X.
8. 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.
9. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(4):287–294. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x.
10. Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015;2(25):42–49.
11. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонализированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:198–202. DOI: 10.18565/aig.2020.3.198-202.

13. Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Ткаченко Л.В. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2015;11:121–125.
14. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):375–390. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
15. Федеральные клинические рекомендации РОАГ «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». М.; 2019.
16. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:18. DOI: 10.1186/1471-2393-11-18.
17. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;4:190–194. DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
18. Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):65–75. DOI: 10.17816/JOWD65465-75.
19. Талибов О.Б. Клиническая фармакология лекарств при их интравагинальном введении. *Акушерство и гинекология*. 2020;12:194–198. DOI: 10.18565/aig.2020.12.194-198.
20. 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.
21. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. и др. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беременности. *Гинекология*. 2017;19(6):11–15. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.11-15.
22. Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. *Акушерство и гинекология*. 2020;6:105–114. DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114.
23. Ших Е.В., Реброва Е.В., Князева С.А., Игнатова Л.М. Клинико-фармакологические аспекты применения пробиотиков при проведении антимикробной фармакотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:30–36. DOI: 10.18565/aig.2018.3.30-36.
24. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2Pt1):525–529. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90567-7.
25. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
26. Додова Е.Г., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Бородина Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2015;6:129–135.
27. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графов Е.Д., Курносенко И.В. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:139–143. DOI: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
28. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Прекоцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):113–119.
29. 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.
30. Бицадзе В.О., Радецкая Л.С. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. *Гинекология*. 2016;18(6):56–60. DOI: 10.26442/2079-5696_18.6.56-60.
31. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1:82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
32. 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.
33. Небышинец Л.М., Красниченко Л.С., Мартинович А.И. и др. Опыт клинического применения препарата «Гинокапс» в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинские новости*. 2009;12:51–56.
34. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П. и др. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;4(4):221–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.

References

1. Obstetrics: the national guide. 2nd ed. In: Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
2. Han C., Li H., Han L. et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis*. 2019;38(2):233–239. DOI: 10.1007/s10096-018-3416-2.
3. Hočevár K., Maver A., VidmarŠimic M. et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:201. DOI: 10.3389/fmed.2019.00201.
4. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Women's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):6–14 (in Russ.]. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
5. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
6. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058.
7. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):456–460. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)02118-X.
8. 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.
9. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):287–294. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x.
10. Aleev I.A. Puzzle of combined vaginal infections: a new look. *Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility*. 2015;2(25):42–49 (in Russ.).
11. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
12. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. et al. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personalized approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and gynecology*. 2020;3:198–202 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.3.198-202.
13. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Tkachenko L.V. Capacities of topical antifungal agents to treat genital candidiasis. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(11):121–125 (in Russ.).
14. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):375–390. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
15. Federal clinical recommendations of the ROAG “Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women”. M.; 2019 (in Russ.).
16. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:18. DOI: 10.1186/1471-2393-11-18.
17. Katkova N.Yu., Guseva O.N., Kachalina O.V. et al. Treatment for vaginitis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;4:190–194 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
18. Shalepo K.V., Mihailenko T.G., Savicheva A.M. The role of bacterial biofilms in the development of chronic pathological processes in the vagina and endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):65–75 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD65465-75.
19. Talibov O.B. Clinical pharmacology of drugs in their intravaginal administration. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;12:194–198 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.194-198.

20. 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.
21. Karapetyan T.E., Muravyeva V.V., Ankirskaya A.S. et al. Opportunities for treating opportunistic vaginal infections during pregnancy. *Gynecology.* 2017;6:11–15 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.11-15.
22. Manukhin I.B., Balan V.E., Dobrokhotova Yu.E. et al. New possibilities of therapy bacterial vaginosis: experience an antibiotic used concurrently with a prebiotic in bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;6:105–114 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114.
23. Shikh E.V., Rebrova E.V., Knyazeva S.A., Ignatova L.M. Use of probiotics during antimicrobial pharmacotherapy: clinical and pharmacological aspects. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;(3):30–36 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.3.30-36.
24. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2Pt1):525–529. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90567-7.
25. Bebneva T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. *Russian journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):49–56 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
26. Dodova E.G., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Borodina E.A. Combination treatment for inflammatory diseases of the female lower genital tract. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;6:129–135 (in Russ.).
27. Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafov E.D., Kurnosenko I.V. Differentiated correction of vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first pregnancy trimester. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;5:139–143 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
28. 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.).
29. 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.
30. Bitsadze V.O., Radetskaya L.S. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Gynecology.* 2016;18(6):56–60 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_18.6.56-60.
31. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):82–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
32. Ozyurt E., Toykuliyyeva 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.
33. Nebyshinets L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A.I. et al. Clinical experience with the drug “Gynocaps” in therapy of vulvovaginal candidiasis. *Medical news.* 2009;12:51–56 (in Russ.).
34. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P. et al. Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;(4):221–227 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Шапошникова Екатерина Викторовна — к.м.н., доцент; доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8068-0699.

Контактная информация: Шапошникова Екатерина Викторовна, e-mail: catrinaek@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.12.2020, поступила после рецензирования 30.12.2020, принята в печать 29.01.2021.

ABOUT THE AUTHOR:

Ekaterina V. Shaposhnikova — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8068-0699.

Contact information: Ekaterina V. Shaposhnikova, e-mail: catrinaek@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 16.12.2020, revised 30.12.2020, accepted 29.01.2021.