

## Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий

Г.Б. Дикке

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье приведены новые сведения о факторах риска, распространенности, составе микробиома влагалища, патогенезе, диагностике и модификации подходов к лечению и предупреждению рецидивов бактериального вагиноза (БВ). Публикации последних лет свидетельствуют о том, что эпидемиологический профиль БВ аналогичен профилю инфекций, передаваемых половым путем, причем относительный риск последних на фоне БВ увеличивается в 2,7 раза. Согласно концептуальной модели патогенеза БВ *Gardnerella vaginalis* отводится роль основного патогена, который, однако, проявляет свои вирулентные свойства в присутствии других микроорганизмов. Обнаружены иммуноопосредованные механизмы развития БВ и воспалительного ответа. Определено, что критерии Амселя и культуральный метод диагностики БВ утратили свое значение, уступив место микроскопии мазка с оценкой по критериям Нугента. Подходы к лечению БВ с учетом последних исследований эффективности антимикробных средств и полимикробной природы заболевания должны включать средства широкого спектра действия с содержанием действующих веществ в высокой дозе вследствие возможной резистентности микроорганизмов, особенно при рецидивирующих формах и с минимальным ингибирующим влиянием на лактобактерии.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, патологические выделения из влагалища, *Gardnerella vaginalis*, метронидазол, клиндамицин, Метромикон-Нео.

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):307–313.

## Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy

G.B. Dikke

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The article discusses novel data on vaginal microbiome composition, risk factors, occurrence, pathogenesis, diagnosis, modification of therapeutic approaches, and prevention of recurrences of bacterial vaginosis. Recent published data demonstrate that epidemiological profile of bacterial vaginosis is similar to that of sexually transmitted infections. Moreover, women with bacterial vaginosis have 2.7-fold higher relative risk of sexually transmitted infections. According to the conceptual pathogenic model, the major causative agent of bacterial vaginosis is *Gardnerella vaginalis*. However, its virulent properties manifest in the presence of other microbes. Immune-mediated mechanisms of bacterial vaginosis and inflammatory response were identified. It was demonstrated that Amsel criteria and culturing are not diagnostically relevant any more. Currently, vaginal smear microscopy and Nugent's score are of primary importance. Treatment approaches to bacterial vaginosis (regarding recent studies on antimicrobial efficacy) should include broad-spectrum agents (considering polymicrobial etiology of bacterial vaginosis) which contain high dosages of active ingredients (due to the potential antimicrobial resistance, in particular, in recurrent bacterial vaginosis) and with minimal inhibitory effect on lactobacilli.

**Keywords:** bacterial vaginosis, vaginal discharge, *Gardnerella vaginalis*, metronidazole, clindamycin, Metromicon-Neo.

**For citation:** Dikke G.B. Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):307–313.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время и учеными, и врачами признается недостаточная эффективность терапии бактериального вагиноза (БВ), поскольку положительный результат лечения рекомендуемыми средствами (метронидазол, клиндамицин) составляет 80–90%, при этом частота рецидивов, по последним данным, превышает 50% в течение 3–6 мес. и 70% — в течение 12 мес. после лечения [1, 2]. Невозможность предотвратить рецидивы БВ остается

признанным, но до сих пор не устраненным недостатком существующих терапевтических подходов [2], и отсутствие прогресса в этом вопросе является результатом нашего неполного понимания этиологии и патофизиологии этой уникальной формы вагинального дисбиоза [1]. Данное обстоятельство послужило основанием для поиска новых сведений об этиопатогенезе БВ, полученных в последние годы, и модификации существующих схем лечения.

## ФАКТОРЫ РИСКА БВ

У женщин 15–24 лет БВ встречается реже (42%) по сравнению со старшими возрастными группами (48–60%), однако достоверной связи с возрастом не выявлено [3]. Не влияют на распространенность БВ уровень образования, семейное положение, аборт в анамнезе, снижают — гигиенические аспекты поведения, такие как ежедневная смена белья (37% против 58%,  $p=0,001$ ) и регулярные водные процедуры области половых органов (40% против 54%,  $p=0,045$ ) [3], а повышают — предшествующие эпизоды БВ (отношение шансов (ОШ) 13,4) и регулярные спринцевания (ОШ 2,1) [4].

На паттерны влагалищной флоры могут влиять генетика и раса: БВ встречается у 51% афроамериканок, 32% латиноамериканок, 23% европеоидов [5]. Однако эти различия скорее связаны с особенностями питания и сексуального поведения представителей разных рас [4]. В популяционном исследовании среди коренных народов Севера ханты и манси БВ был обнаружен лишь у 7% обследованных [6]. Исследования в других регионах России не проводились.

*Эпидемиологический профиль БВ* аналогичен профилю инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Систематический обзор и метаанализ позволили выявить достоверную причинно-следственную связь между БВ и незащищенными сексуальными контактами [7]. Наиболее значимым фактором риска для эпизодического БВ является новый сексуальный партнер, а для рецидивирующего — сексуальные контакты с тем же партнером, при этом использование презерватива снижает частоту БВ в 2 раза. Женщины чаще страдают БВ, если они имели коитархе в более молодом возрасте и большее количество половых партнеров в течение жизни, не состоят в браке или практикуют коммерческий и нетрадиционный секс [5]. Рецидив после лечения — факт, который свидетельствует о том, что передача половым путем является неотъемлемой частью патогенеза БВ.

Результаты ряда исследований прошлых лет, в которых не было обнаружено значительного влияния лечения полового партнера на женщин с рецидивирующим БВ, были подвергнуты критике в метаанализе 2012 г., который продемонстрировал существенные недостатки их дизайна [8]. На этом же основании наличие БВ у девочек-подростков подвергается сомнению. Исследование среди студенток, у которых собрали подробные данные о сексуальном поведении, обнаружило, что БВ отсутствовал при воздержании, встречался редко при петтинге и был значительно связан с влагалищными половыми контактами и наличием 3 и более половых партнеров в течение года (ОШ 7,1) [9].

Несмотря на эти данные, Кохрейновский систематический обзор 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что лечение антибиотиками сексуальных партнеров по сравнению с плацебо не увеличивает частоту клинического улучшения у женщин с БВ (исследования высокого качества) и не снижает частоту рецидивов (исследования низкого качества) [10]. Однако исследование, проведенное через 2 года, показало, что лечение обоих партнеров оказало немедленное и устойчивое влияние на состав микробиоты влагалища: наблюдалось уменьшение численности бактерий и их разнообразия [11]. Приведенные сведения убеждают в необходимости новых, хорошо спланированных исследований половой передачи БВ.

## Риск ИППП и других заболеваний на фоне БВ

Эпидемиологические исследования показали, что БВ связан со значительным повышением относительного риска (ОР)

ИППП в 2,7 раза, в т. ч. ВИЧ и вируса папилломы человека [12]. Аэробный вагинит диагностируется в сочетании с БВ у 37%, хламидийная инфекция — у 25%, трихомониаз — у 5% [13]. В 70% бактериальных изолятов, выделенных у пациенток с БВ, содержатся грамотрицательные и в 30% — грамположительные бактерии, при этом доминирующими в первом случае являются *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*, во втором — *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* [3]. Высокая частота полимикробных ассоциаций требует диагностики всех абсолютных патогенов (ИППП), а также инфекций, не связанных с половой передачей, у женщин с БВ.

## ПАТОГЕНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ БВ

В 2014 г. J.R. Schwebke et al. представили концептуальную модель патогенеза БВ, где *Gardnerella vaginalis* отводится роль основного патогена, который, однако, проявляет свои вирулентные свойства в присутствии других микроорганизмов (комменсалов), снижая восстановительно-окислительный потенциал и создавая условия для колонизации влагалища патогенами [14].

Описаны различия в некоторых генах и факторах вирулентности, таких как адгезия, цитотоксичность и способность к образованию биопленок, что позволило предположить наличие непатогенных штаммов *G. vaginalis* [15]. В дальнейшем из 112 изолятов выделены 4 вида *G. vaginalis*, но только в 2 из них (В и С) была обнаружена сиалидазная активность, являющаяся важным медиатором патогенеза БВ [16]. Как утверждает А. Swidsinski, «без гарднереллы нет БВ, но ее присутствие еще не свидетельствует о БВ». Об этом же говорит то обстоятельство, что не все штаммы *G. vaginalis* образуют биопленки, они могут находиться и в планктонной форме [17].

Кроме *G. vaginalis* БВ-ассоциированными микроорганизмами являются *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Dialister spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, а также бактерии, относящиеся к *Clostridiales* [18], которые формируют синергичные взаимосвязи [4], но все они в меньшей степени обладают цитотоксическими свойствами и способностью образовывать биопленки по сравнению с *G. vaginalis*. У некоторых женщин с БВ выявляются *Candida spp.* и аэробная микрофлора, такая как *E. coli*, стрептококки группы В (*S. agalactiae*) и *S. aureus* [3, 13].

J.A. Dols et al. сгруппировали бактериальные сообщества в 5 кластеров. Два кластера выделены у здоровых женщин (I — с доминированием *Lactobacillus iners*, II — *Lactobacillus crispatus*), а у женщин с БВ — 3 кластера, где доминировали *G. vaginalis* в сочетании с *Leptotrichia* (III), *Lachnospiraceae* (IV) и другими разнообразными видами бактерий (V) [13].

Бактериальный состав микробиоты влагалища сильно коррелирует с результатом лечения, что интересно с точки зрения мониторинга и прогноза рецидива БВ. К группе ключевых флотипов были отнесены *Enterococcus*, *Ureaplasma*, *Aerococcus*, *L. crispatus* и *Lactobacillus jensenii*, присутствие которых в микробиоте свидетельствует о низком риске рецидива заболевания после лечения [19].

## Биопленки — основное звено патогенеза БВ

А. Swidsinski et al. в 2005 г. изучили структуру бактериального сообщества и пространственную организацию микробиоты на эпителии влагалища, показав, что биопленка, состо-

ящая из *G. vaginalis* и других бактерий, является характерной особенностью БВ [20]. Обнаружено, что биопленка содержит *A. vaginae* в 54% образцов, а *G. vaginalis* — в 82%, при наличии *A. vaginae* присутствие *G. vaginalis* выявляется в 99,5% образцов, а тяжесть БВ выше в присутствии обоих микроорганизмов (ОШ 4,5) и максимальна, когда они объединены в биопленки (ОШ 119) [21]. *Mobiluncus spp.* были обнаружены у 85% женщин с БВ [1]. У 60% пациенток определена ассоциация *G. vaginalis* и *M. hominis* и их синергия — совместная агрегация, метаболическая кооперация и повышенная устойчивость к антибиотикам или иммунным реакциям [22]. Отмечается, что биопленки могут активировать некоторые факторы вирулентности, чтобы обойти иммунную защиту и выжить [22].

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БВ-АССОЦИИРОВАННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Биопленка ограничивает проникновение антибактериальных средств к бактериям, при этом их концентрация оказывается ниже терапевтической, что приводит к неудачам лечения. При повторном применении препаратов той же группы благодаря кворумной сигнализации, обмену генетической информацией и адаптивным реакциям в пределах биопленки формируется резистентность бактерий к ним [22].

В отдельных работах прошлых лет *in vitro* показано отсутствие резистентности как для метронидазола, так и для клиндамицина, однако субпопуляции анаэробных грамотрицательных палочек проявили резистентность к клиндамицину, сохраняющуюся с высокой частотой (до 50%) через 70–90 дней после терапии [23]. Из 1059 анаэробных бактериальных изолятов менее 1% продемонстрировали устойчивость к метронидазолу, напротив, у 17% — отмечена базовая устойчивость к клиндамицину, а 53% — проявили устойчивость к клиндамицину после терапии. Женщины, подвергшиеся воздействию клиндамицина, показали высокую частоту (80%) устойчивых к нему анаэробных бактерий, которые сохранялись в течение 90 дней после лечения [24]. Только в одной работе приводятся сведения о резистентности *G. vaginalis* к метронидазолу при рецидивах в 68% штаммах [25], а также большей резистентности к нему изолятов *A. vaginae* (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) варьировала от 2 до 256 мкг/мл) [26].

В 2014 г. эксперты ВОЗ в своем докладе «Antimicrobial resistance: global report on surveillance» («Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный отчет по эпиднадзору») приводят список установленной резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам во всем мире, в котором нет сведений о резистентности *G. vaginalis* к используемым в настоящее время антимикробным средствам.

Ряд исследований показали, что существует несколько фенотипических биотипов *G. vaginalis*, связанных с БВ, и были оценены их ассоциации, но результаты оказались противоречивыми. Геномный анализ позволил выявить 4 основных типа в пределах вида *G. vaginalis*, которые проявляли различную чувствительность к антимикробным средствам *in vitro* [27], что требует дальнейшего изучения. Показано также, что присутствие других патобионтов (стрептококки, стафилококки, энтерококки) приводит к снижению эффективности метронидазола до 54,5%, что определяет необходимость дополнительных воздействий, разрушающих биопленку и/или нацеленных на патобионты [28].

Одно исследование продемонстрировало, что клиндамицин обладает большей активностью в отношении *A. vaginae*, *G. va-*

*ginalis* и *Mobiluncus spp.* по сравнению с нитроимидазолами (МИК  $\geq 8$  и 32 мкг/мл соответственно), но все виды *Prevotella* и *Bacteroides* устойчивы к клиндамицину и имеют значения МИК  $>128$  мкг/мл (пороговые значения МИК, определяющие устойчивость микроорганизмов к препарату  $\geq 32$  мкг/мл). При этом 100% *L. crispatus*, 96% *L. jensenii*, 19% *L. gasseri* и 67% *L. iners* показали очень высокую чувствительность к клиндамицину (МИК  $\leq 2$  мкг/мл), в то время как к секнидазолу, метронидазолу и тинидазолу все протестированные лактобациллы устойчивы и МИК для них составляет более 128 мкг/мл [29].

О. Thellin et al. обнаружили, что биопленки защищают бактерии от клиндамицина, позволяя части клеток выжить (МИК вне биопленки — 0,064 мкг/мл, в составе биопленки — 64 мкг/мл), кроме того, остатки матрицы биопленки могут служить благоприятной почвой для реколонизации бактерий [30]. Недавно выделен штамм *A. vaginae* с высокой чувствительностью к метронидазолу (МИК=16 мкг/мл) [29]. Работы А. McMillan et al. *in vitro* демонстрируют эффективность метронидазола по отношению и к *G. vaginalis*, и к *A. vaginae*, а также способность к разрушению биопленок за счет образования «отверстий» в них [31].

Виды *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Prevotella*, *Porphyromonas* и грамположительные анаэробные кокки высокочувствительны к терапии метронидазолом [32].

## ПРИСУТСТВИЕ ЛАКТОБАКТЕРИЙ ВО ВЛАГАЛИЩЕ ПРИ БВ

Доминирующие виды *Lactobacillus* во влагалище здоровых женщин включают *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* [33], и степень защиты от патогенов зависит от преобладающего вида. Так, *L. crispatus*, который продуцирует D- и L-молочную кислоту, обеспечивает стабильность вагинального сообщества и связан с низкой частотой дисбиоза [33]. Напротив, преобладание *L. iners* обычно связано с дисбиозом. Они имеют небольшой геном и не способны продуцировать D-молочную кислоту и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которые необходимы для поддержания эубиоза [34]. Доминантное состояние *L. iners* не переходит в состояние с преобладанием *L. crispatus* даже после лечения БВ.

Исследования также показали, что микробиота без доминирования *Lactobacillus* встречается у 20–30% здоровых женщин [32]. В вагинальных сообществах этого типа преобладают факультативные или строгие анаэробы, которые способны поддерживать защитную функцию влагалищной ниши, продуцируя молочную кислоту, т. е. при отсутствии симптомов такой вид микробиоты является нормальным.

Значение видов *L. jensenii*, *L. gasseri* и других лактобактерий, присутствующих в несоизмеримо более низком соотношении, остается неясным и представляет интерес для будущих исследований.

## ИММУНОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Отсутствие клинических признаков воспаления и лейкоцитарной реакции при микроскопии влагалищного отделяемого послужило основанием для определения БВ как «инфекционного невоспалительного синдрома». Тем не менее у пациенток с БВ присутствуют по крайней мере 3 из 5 клинических признаков воспаления — патологические выделения (у 74–86% пациенток), жжение, зуд, дискомфорт/боль (у 54–64%), нарушение функции — диспареуния, дизурия (у 14–54%) [35–36].

Дополнительные факторы вирулентности расщепляют иммуноглобулины IgA и IgM, снижая способность хозяина предотвращать инфекции [1]. Исследования *in vitro* демонстрируют высокий провоспалительный потенциал, связанный с секрецией цитокинов, у некоторых видов бактерий, ассоциированных с БВ, при этом *A. vaginae* или *G. vaginalis* индуцируют значительно более высокие уровни интерлейкинов IL-6 и IL-8, чем другие виды [37]. IL-8 является мощным хемотаксическим и активирующим фактором для нейтрофилов в вагинальном секрете при вагините. Повышение IL-8 во влагалище коррелирует с притоком воспалительных клеток CD45<sup>+</sup> (гранулоциты) и CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты) в очаг инфекции. Напротив, факторы, секретируемые анаэробами, такие как сиалидазы, притупляют ответ IL-8 и, несмотря на повышение уровня IL-1 $\beta$ , приводят к отсутствию явных воспалительных симптомов и лейкоцитарной реакции (количество нейтрофилов в вагинальном секрете имеет отрицательную корреляцию с сиалидазой) [38]. При этом, однако, количество CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (Т-хелперы) значительно выше при БВ (как и при кандидозном вагините) по сравнению с женщинами с нормальной микрофлорой. У женщин с микробиотой влагалища, где доминируют *L. crispatus*, отмечаются самые низкие уровни IL-1 $\beta$ , IL-8 и самые высокие уровни ингибитора секреторной протеазы лейкоцитов (Secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI). В большинстве исследований у женщин с БВ уровень IL-1 $\beta$  повышен, в то время как уровень SLPI снижен, а содержание IL-8 варьируемо [39]. Следовательно, вагинальные сообщества, в которых преобладают анаэробы, связаны с иммунопосредованной провоспалительной реакцией.

## Информативность диагностических тестов при БВ

Наиболее популярным в клинической практике методом диагностики БВ является клинико-лабораторный, основанный на определении не менее чем 3 из 4 критериев Амсея (Amsel). Однако в настоящее время данный метод подвергается сомнению. Так, характерный вид выделений наблюдается не у всех женщин с БВ, а смешанный биоценоз может изменить их цвет и консистенцию. В исследовании R. Hemalatha et al. выделения из влагалища были распространены у 85% женщин, однако только 57% из них имели БВ, и этот признак характеризовался чувствительностью 79%, но очень низкой специфичностью — 27%. Неприятный запах присутствовал только у 44% пациенток с БВ. Только 58% пациенток с БВ имели pH >4,5, и определение его с помощью индикаторных полосок показало чувствительность 72% и специфичность 60%. Аналогичные показатели для аминного теста составили 46 и 78%, а наиболее высокими показателями отличался критерий «наличие ключевых клеток» — 95 и 90% соответственно [40].

Поэтому в большинстве научных исследований последних лет используется микроскопия влагалищного мазка с оценкой по критериям Нугента (Nugent). Методика рекомендована в качестве «золотого стандарта» для клинической практики последним гайдлайном IUSTI/WHO (2018) [41] и основана на определении количества морфотипов *Lactobacilli* (А), *Gardnerella* (В) и *Mobiluncus* (С) в поле зрения микроскопа при увеличении  $\times 1000$ , их оценки в баллах от 0 до 4 с последующим суммированием (А+В+С) и определением тяжести заболевания (0–3 балла — нормальная микрофлора, 4–6 — промежуточная, 7 и более — БВ). Оценка по критериям Нуген-

та имеет положительную корреляцию с диагнозом БВ и положительную прогностическую ценность от 76 до 100% [42]. Промежуточный тип мазка следует расценивать как патологический, поскольку более 30% таких состояний переходят в БВ [42].

Культуральный метод имеет ограниченную ценность и не рекомендуется в рутинной практике, поскольку характеризуется низкой специфичностью (*G. vaginalis* обнаруживается более чем у 50% женщин без БВ) и прогностической ценностью положительного результата менее 50%.

Идентификация условно-патогенных микроорганизмов по культуре не имеет никакого значения и вводит в заблуждение, т. к. разнообразные виды бактерий могут колонизировать влагалище и не являются патогенными, а многие из микроорганизмов, связанных с БВ, не поддаются культивированию. Данный метод полезен только для идентификации видов *Candida non-albicans* при рецидивирующих формах кандидозного вульвовагинита и стрептококков группы А [43].

На сегодняшний день методы нуклеиновых кислот не оказались полезными для клинической диагностики сложного микробного дисбаланса при БВ, но необходимы для верификации других инфекций [42].

Тест-система «Фемофлор» достоверно выявляет дисбаланс в группе пациенток, имеющих клинические симптомы урогенитальных заболеваний, и наибольшее практическое значение имеет в случаях стертого или рецидивирующего течения урогенитальных инфекций (чувствительность — 99%, специфичность — 93%) [44].

## СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ БВ

Эксперты предупреждают о необходимости воздержаться от использования альтернативных подходов, которые находятся в стадии изучения и пока не получили доказательного подтверждения их эффективности [2].

Поскольку резистентность анаэробов (в т. ч. *G. vaginalis*) к метронидазолу или клиндамицину достоверно не установлена, в настоящее время в клинических рекомендациях, как и в предыдущие годы, указывается на вагинальное их применение (уровень доказательности Ia; А) или внутривагинальный прием (при устойчивости к вагинальным препаратам либо при сочетании с трихомонадами — Ia; А). В обзоре работ базы Кохрейна указывается, что предпочтительны схемы с введением метронидазола в дозе 500 мг 2 р./сут на протяжении 7 дней вагинально по сравнению с приемом 2 г внутрь однократно (эффективность 82 против 62%), а клиндамицин и метронидазол одинаково эффективны независимо от режима введения при наблюдении в течение 2 и 4 нед. (ОР 1,01 и 0,91 соответственно) [45].

Эксперты IUSTI/WHO (2018) рекомендуют метронидазол в качестве первой линии терапии БВ [41]. Он, как было показано, разрушает биопленки и предпочтительнее клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку, во-первых, анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу, и, во-вторых, клиндамицин полностью ингибирует лактобактерии [23, 24, 31]. При большой концентрации *A. vaginae* во влагалищном содержимом клиндамицин, по видимому, будет эффективнее, но это в клинических исследованиях не изучалось.

Надежды на сочетанное применение рекомендуемых средств — перорального метронидазола с вагинальным клиндамицином или с курсом вагинального пробиотика, содержащего *L. acidophilus*, не оправдались, применение

этих схем терапии не привело к снижению частоты рецидивов БВ [2]. Поэтому пациенткам с БВ после одного неудачного курса лечения может быть рекомендован повторный курс лечения другим агентом (например, клиндамицином или антисептиком).

Работы последних лет свидетельствуют о вариабельности клинического эффекта метронидазола в диапазоне от 58 до 100%, что, вероятно, связано не только с образованием биопленок, но и с присутствием парабионтов. Имеются сведения о достижении лучшего эффекта при применении комбинированных средств (например, свечей, содержащих метронидазол 500 мг и миконазол 100 мг, 2 р./сут, в течение 7 дней) при ассоциациях анаэробов, грибов и/или кокковой флоры, поскольку миконазол помимо антифунгального обладает и антибактериальным действием [18, 41]. Кроме того, в сравнительном исследовании комбинированных препаратов, содержащих метронидазол/миконазол, продемонстрировано, что эффективность препарата определяется не только дозой активного вещества, но и носителем Суппоцир АМ (например, в препарате Метромикон-Нео), который обеспечивает высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства, быстрое расплавление суппозиторов при температуре тела с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке и проникает в труднодоступные складки влагалища [46]. Лечение комбинацией метронидазол/миконазол вызывает также устойчивое увеличение численности лактобактерий в концентрации  $10^7$ – $10^9$  КОЕ у 98% пациенток и стабилизацию на этом уровне у 62% в течение 6 мес., что снижает риск рецидивов БВ, а также кандидоза [36].

Сравнительное рандомизированное исследование результатов лечения 123 женщин со смешанной формой вагинального дисбиоза в прекоцепционной подготовке препаратами Метромикон-Нео (свечи 2 р./сут, 7 дней) и клиндамицин (2% крем 1 р./сут, 6 дней) с последующим введением средства, содержащего пробиотические штаммы лактобактерий (*L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ/г по 1 капсуле 1 р./сут, 15 дней), выполненное в 2019 г., выявило сравнимо высокую клиническую (96,8 и 96,6% соответственно по критерию «патологические выделения» на 30-й день после лечения,  $p > 0,05$ ) и микробиологическую (90,3 и 82,9% соответственно,  $p > 0,05$ ) эффективность. Однако применение клиндамицина в дальнейшем потребовало антимикотической терапии у 17,2% пациенток в связи с выявленной обсемененностью *Candida spp.* При контроле в те же сроки *Lactobacillus spp.* присутствовали у 90,6 и 86,2% пациенток соответственно ( $p < 0,005$ ). Наилучшая комплаентность по шкале Мориски — Грин выявлена при использовании препарата Метромикон-Нео по сравнению с клиндамицином (87,1 против 72,4% соответственно), что говорит о большем удобстве использования свечей Метромикон-Нео без помех для активной жизни [47].

Для БВ не характерны выраженные зуд и жжение — наличие их свидетельствует о сочетании БВ с аэробным вагинитом. В этом случае при микроскопии вагинальных выделений выявляют лейкоциты. Для лечения смешанной аэробной и анаэробной инфекции метронидазол используют в сочетании с другими антибактериальными средствами, подходящими для лечения аэробной инфекции (канамицин, амоксицилин или моксифлоксацин), поскольку он неэффективен в отношении аэробных бактерий в отличие от клиндамицина, применение которого рекомендуется в виде 2% крема в дозе 5 г в течение 7–21 дня при аэробном вагините [41].

Некоторые авторы предположили, что антисептики могут быть предпочтительнее повторного курса антибиотиков для пациенток с часто рецидивирующим БВ. Показана антимикробная активность деквалиния хлорида *in vitro* и его клиническая эффективность, не уступающая крему клиндамицин при наблюдении в течение 4 нед. (79,5 и 77,6% соответственно) [26, 47]. Тем не менее в гайдлайне IUSTI/WHO 2018 г. для терапии рецидивов БВ указывается только метронидазол вагинально в виде геля (2 р./нед.) или комбинация метронидазол/миконазол в свечах в течение 5 дней ежемесячно на протяжении 1 года (ОР 0,68 и 0,65; частота рецидивов 18% в течение 6 мес. и 21% в течение 1 года соответственно) [41], последнее, однако, предпочтительнее, т.к. оказывает действие на более широкий спектр не только БВ-ассоциированных патогенов, но и на грибы, простейшие и кокковую флору (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*).

По экспертному мнению G.G. Donders et al., метронидазол и клиндамицин остаются стандартными препаратами для лечения БВ. По мере изучения других антибиотиков (тинидазол, нитрофуран) и кислот (аскорбиновая и молочная) появились перспективы для альтернативной или сочетанной терапии и длительного использования для профилактики рецидивов, но необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, отмечается, что адьювантная терапия пробиотиками может играть важную роль в повышении эффективности лечения и предотвращении рецидивов, однако маловероятно, что пробиотики заменят антибиотикотерапию.

В отличие от российских рекомендаций, делающих ставку на двухэтапный метод терапии БВ клиндамицином (или антисептиками) и вагинальными пробиотиками, содержащими *L. acidophilum* или *L. casei rhamnosus Doderleini*, зарубежные исследователи на основании метаанализа делают более осторожные выводы, сообщая, что определенные штаммы лактобактерий, вводимые интравагинально, способны колонизировать влагалище и требуют дальнейшего изучения [48]. Одновременно они констатируют, что внутривагинальный прием *L. acidophilus* или комбинации *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* в дозе не менее  $10^{6-7}$  КОЕ/сут является эффективным в профилактике рецидивов БВ [49]. Этот вывод был подтвержден и в обзоре 2017 г., где указывается, что *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза [50]. Исследование *in vitro* продемонстрировало способность этих видов лактобактерий уничтожать аэробную флору (*E. coli*) и, наряду с метронидазолом, нарушать биопленку [31].

Сравнительный анализ результатов 10 РКИ, проведенный нами, показал, что монотерапия БВ вагинальными пробиотиками, содержащими *L. casei rhamnosus Doderleini* или *L. acidophilum*, оказалась эффективной в 47 и 57% случаев соответственно. Монотерапия комбинацией *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* при приеме внутрь — в 62%. Двухэтапная терапия дала эффект в 83% (вагинально) и 87% (внутри) наблюдений. А наиболее эффективной оказалась комбинированная схема при одновременном приеме антимикробных средств с пробиотиком — 89 и 91% соответственно.

## БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛИНДАМИЦИНА

Профиль безопасности метронидазола хорошо известен, побочные эффекты имеют легкую степень и связаны

в основном с желудочно-кишечным трактом. При использовании клиндамицина побочные эффекты отмечаются чаще (ОР 0,75), и в 0,1–10% случаев возникает псевдомембранозный колит, даже при парентеральном введении [41]. Фармакоэкономические преимущества также свидетельствуют в пользу метронидазола [41]. Крем клиндамицин и гель метронидазол (но не свечи) содержат минеральные масла, которые могут повредить презервативы, что является небезопасным в плане наступления нежеланной беременности [41].

Безопасность метронидазола и клиндамицина для плода относится к категориям В2 и А соответственно по классификации FDA AU TGA, опубликованной на сайте организации. Исследования метронидазола на животных не выявили доказательств тератогенности, фетотоксичности или другого вреда для плода. Более 5000 женщин использовали метронидазол во время беременности (многие в I триместре), при этом не было выявлено повышенного риска врожденных аномалий или других неблагоприятных для плода исходов. Согласно международным рекомендациям IUSTI/WHO (2018) метронидазол можно применять при беременности в любом сроке, избегая высоких доз [41], согласно рекомендациям FDA — только в случаях, если ожидаемая польза превышает возможный вред, согласно Российским клиническим рекомендациям — только со II триместра беременности. Не рекомендуется применение метронидазола и клиндамицина во время грудного вскармливания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения в эпидемиологии, увеличение частоты рецидивов на фоне изменения устойчивости БВ-ассоциированных микроорганизмов при повторном применении противомикробных препаратов, подавление местных механизмов иммунной защиты требуют новых подходов и рекомендаций по предупреждению, лечению и контролю БВ и воспалительных заболеваний, вызванных ассоциированными инфекциями.

## Благодарность/Acknowledgement

Автор и редакция благодарят ОАО «Авексима» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

## Литература/References

- Hay P. Bacterial vaginosis. Version 1. F1000Res. 2017;6:1761. DOI: 10.12688/f1000research.11417.1.
- Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis — limitations and need for innovation. *J Infect Dis.* 2016;214(1):14–20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159.
- Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. *Int J Microbiol.* 2017;4919404. DOI:10.1155/2017/4919404.
- Muzny C.A., Schwabek J.R. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(1):1–5. DOI: 10.1093/infdis/jiw121.
- Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B. et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5.
- Сафарова О.А., Дикке Г.Б., Чегус Л.А. и др. Распространенность ВПЧ-инфекции и региональные особенности факторов риска ассоциированных заболеваний шейки матки среди коренных народов Севера России. *Акушерство и гинекология.* 2019;7:102–110. DOI: 10.18565/aig.2019.7. [Safarova O.A., Dikke G.B., Chegus L.A. et al. The prevalence of HPV infection and regional characteristics of risk factors for associated cervical diseases among the indigenous peoples of the North of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;7:102-110 (in Russ.).] DOI: 10.18565/aig.2019.7.
- Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S. et al. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1426–1435. DOI: 10.1086/592974.

- Mehta S.D. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Dis.* 2012;39:822–830. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3182631d89.
- Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2009;200:1662–1670. DOI: 10.1086/648092.
- Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M. et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10: CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.
- Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A. et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples — a pilot study. *PLoS ONE.* 2018;13(1): e0190199. DOI: 10.1371/journal.pone.0190199.
- Allsworth J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):113.e1–113.e1136. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.060.
- Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J. et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. *BMC Infect Dis.* 2016;16:180. DOI: 10.1186/s12879-016-1513-3.
- Schwabek J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210:338–343. DOI: 10.1093/infdis/jiu089.
- Ahmed A., Earl J., Retchless A. et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vaginalis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol.* 2012;194(15):3922–3937. DOI: 10.1128/JB.00056-12.
- Schellenberg J.J., Paramel Jayaprakash T., Withana Gamage N. et al. Gardnerella vaginalis Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One.* 2016;11(1): e0146510. DOI: 10.1371/journal.pone.0146510.
- Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol.* 2014;29(5):567–587. DOI: 10.14670/HH-29.0.567.
- Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:223–238. DOI: 10.1128/CMR.00075-15.
- Xiao B., Wu C., Song W. et al. Association Analysis on Recurrence of Bacterial Vaginosis Revealed Microbes and Clinical Variables Important for Treatment Outcome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:189. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00189.
- Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1013–1023. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
- Hardy L., Jespers V., Abdellati S., De Baetselier I. A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475.
- Cox C., Watt A.P., McKenna J.P., Coyle P.V. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(3):481–487. DOI: 10.1007/s10096-015-2564-x.
- Austin M.N., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4492–4497. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4492-4497.2005.
- Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *J Obstet Gyn.* 2004;191(4):1124–1129. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.
- Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis isolated from cases of bacterial vaginosis. *Ginekol Pol.* 2011;82(12):900–904. PMID: 22384625.
- Mending W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(1):1–6. DOI:10.1007/s00404-019-05142-8.
- Schuyler J.A., Mordechai E., Adelson M.E. et al. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of Gardnerella vaginalis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(1):1–3. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.006.
- Verwijns M.C., Agaba S.K., Darby A.C., van de Wijgert J.H.H.M. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;S0002-9378(19)31007-5. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.008.
- Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV) — associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe.* 2017;47:115–119. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005.
- Theillin O., Zorzi W., Zorzi D. et al. Lysozyme as a cotreatment during antibiotics use against vaginal infections: An in vitro study on Gardnerella vaginalis biofilm models. *Int Microbiol.* 2016;19(2):101–107. DOI: 10.2436/20.1501.01.268.
- McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86:58–64. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
- Демкин В.В. Видовое разнообразие лактобактерий вагинального микробиома: как посмотреть. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2018;36(3):3–12. DOI: 10.17116/molgen2018360313. [Demkin V.V. Species diversity of lactobacilli of the vaginal microbiome: how to look. *Molekuljarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2018;36(3):3-12 (in Russ.).] DOI: 10.17116/molgen2018360313.
- Borgdorff H., Armstrong S.D., Tytgat H.L. et al. Unique insights in the cervicovaginal Lactobacillus iners and L. crispatus Proteomes and their associations with microbiota dysbiosis. *PLoS ONE.* 2016;11: e0150767. DOI: 10.1371/journal.pone.0150767.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108:4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
- Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. Медицинский совет. 2015;11:80–83. [Murashko A.V., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Meditsinskiy sovet.* 2015;11:80-83 (in Russ.).]
- Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата неопенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. Молодой ученый. 2015;6:283–287. [Minaev N.N., Provotorova T.V. Long-term results of the use of the drug neo-penotran forte for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Molodoy uchenyy.* 2015;6:283-287 (in Russ.).]

37. Fichorova R.N., Buck O.R., Yamamoto H.S. et al. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. Sexually transmitted infections. 2013;89(6):60–66. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051052.

38. Thurman A.R., Kimble T., Herold B. et al. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity. AIDS Res Hum Retroviruses. 2015;31(11):1139–1152. DOI:10.1089/aid.2015.0006.

39. Orfanelli T., Jayaram A., Doulaveris G. et al. Human epididymis protein 4 and secretory leukocyte protease inhibitor in vaginal fluid: relation to vaginal components and bacterial composition. Reprod Sci. 2014;21(4):538–542. DOI: 10.1177/1933719113503416.

40. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., Swetha E. et al. Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. Indian J Med Res. 2013;138(3):354–359.

41. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 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.

42. Money D. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(2):77–79. DOI: 10.1155/2005/230319.

43. Jones A. Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities. The Journal for Nurse Practitioners. 2019;15(6):420–423. DOI: 10.1016/j.nurpra.2019.03.010.

44. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2018;9:52–58. DOI: 10.18565/aig.2018.9.

45. [Bebneva T.N., Dikke G.B. Recurrent vaginal biocenosis associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;9:52–58 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.9.

46. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsoola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 3. Art. No.: CD006055. DOI: 10.1002/14651858.CD006055.pub2.

47. Сарвилина И.В., Кузьмина Н. Новое комбинированное топическое лекарственное средство для лечения хронического вульвовагинита. Врач. 2015;9:74–80. [Sarvilina I.V., Kuzmina N. A new combined topical drug for the treatment of chronic vulvovaginitis. Vrach. 2015;9:74–80 (in Russ.)].

48. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Прекоцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. PMЖ. Мать и дитя. 2019;2:113–119. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. and others. Preconceptional preparation of patients with mixed vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2: 113–119 (in Russ.)].

49. Weissenbacher E.R., Donders G., Unzeitig V. et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin (R)) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest. 2012;73:8–15. DOI: 10.1159/000332398.

50. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. J Low Genit Tract Dis. 2014;18(1):79–86. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.

51. Reid G. The development of probiotics for women's health. Canad J Microbiol. 2017;63(4):269–277. DOI: 10.1139/cjm-2016-0733.

**Сведения об авторе:**

Дикке Галина Борисовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литера М.

**Контактная информация:** Дикке Галина Борисовна, e-mail: galadikke@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.07.2019.

**About the author:**

Galina B. Dikke — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education. 22, letter M, Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190013, Russian Federation. **Contact information:** Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 08.07.2019.

Метронидазол 500 мг + Миконазола нитрат 100 мг

# МЕТРОМИКОН-НЕО

Ценность для женского здоровья



● Два вещества – три действия<sup>1</sup>

● Активен в отношении *Gardnerella vaginalis*<sup>1, 3</sup>

● Способствует разрушению бактериальной биоплёнки<sup>2, 3</sup>

СУППОЦИР АМ – оптимальная основа суппозитория, которая расплавляется под действием температуры тела и способствует равномерному распределению действующего вещества

www.avexima.ru

ОАО «Авексима», 125284, г. Москва  
Ленинградский пр., дом 31 А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

1. Инструкция по медицинскому применению препарата; 2. McMillan A., Dell M., Zellar M.P., Cribby S., Martz S., Hong E., Fu J., Abbas A., Dang T., Miller W., Reid G. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011; 86:58–64; 3. Пестрикова Т.Ю. «Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения». PMЖ Акушерство и Гинекология 2018, № 2.

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ