

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224

## Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте

Ю.Ю. Чеботарева

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность использования вагинальных капсул, содержащих метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, у пациенток с бактериальным вагинозом, включая рецидивирующую форму.

**Материал и методы:** обследовано 62 пациентки, из них 1-я группа (n=32) — с впервые установленным диагнозом «бактериальный вагиноз»; 2-я группа (n=30) — с рецидивирующим течением бактериального вагиноза. Применяли капсулы вагинальные, содержащие метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг (Гинокапс), или сочетание капсул с пероральным приемом метронидазола по 250 мг 2 р/сут (комбинированная терапия). В зависимости от лечения 1-я группа была разделена на подгруппы 1А (n=20) и 1В (n=12), а 2-я группа — на подгруппы 2А (n=18) и 2В (n=12), в которых пациентки получали монотерапию или комбинированную терапию соответственно. Эффективность терапии оценивали через 1 мес. и 12 мес. после завершения лечения.

**Результаты исследования:** основным симптомом практически у всех пациенток обследуемых групп были серозные выделения из половых путей. Диффузную гиперемию в области вульвы чаще отмечали у пациенток 1-й группы, при этом петехиальные высыпания на слизистой вульвы значимо чаще выявлялись у пациенток 2-й группы (p<0,05). У всех пациенток отмечалось снижение содержания *Lactobacillus spp.*, преобладали микст-инфекции. При этом у пациенток 2-й группы в сравнении с пациентками 1-й группы отмечалось достоверное увеличение факультативно-анаэробной и дрожжевой микрофлоры (p<0,05%). В 1-й группе не выявлено статистически достоверных различий в динамике клинических симптомов на фоне обоих режимов терапии, при этом у пациенток 2-й группы на фоне комбинированной терапии достоверно быстрее снижались клинические проявления заболевания. При проведении комбинированной терапии отмечались побочные эффекты. Вне зависимости от метода терапии после лечения отмечалось снижение общей бактериальной массы, логарифмического роста анаэробной микрофлоры. Рецидивов бактериального вагиноза после лечения не было.

**Заключение:** использование комбинированного препарата для интравагинального применения, содержащего метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, в течение 10 дней способствует нормализации клинической картины и устранению жалоб, нормализации флоры за счет роста лактобактерий, с отсутствием побочных реакций. При рецидивирующих формах рекомендовано использование данного препарата в комбинации с антибактериальными препаратами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бактериальный вагиноз, активный репродуктивный возраст, метронидазол, миконазола нитрат, лактобактерии.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Чеботарева Ю.Ю. Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):218–224. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224.

## Diagnosis and treatment of bacterial vaginosis during active reproductive age

Yu.Yu. Chebotareva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the efficacy and safety of vaginal capsules containing metronidazole 100 mg and myconazole nitrate 100 mg in women with bacterial vaginosis (including recurrent vaginosis).

**Patients and Methods:** 62 women were enrolled. Group 1 included 32 women with firstly diagnosed bacterial vaginosis. Group 2 included 30 women with recurrent bacterial vaginosis. Vaginal capsules containing 100 mg of metronidazole and 100 mg of miconazole nitrate (Gynocaps) or Gynocaps plus peroral metronidazole 250 mg twice daily (combined therapy) were prescribed. Group 1 and group 2 were divided into subgroups, i.e., 1A (n=20) and 1B (n=12), 2A (n=18) and 2B (n=12), based on treatment (monotherapy or combined therapy, respectively). Treatment efficacy was assessed 1 month and 12 months after completing treatment.

**Results:** the major symptom in both groups was off-white vaginal discharge. Diffuse vulvar redness was more common in group 1 while petechiae were more common in group 2 (p<0.05). *Lactobacillus spp.* counts were reduced in all women, mixed infections were predominant. In group 2, significantly higher counts of anaerobic and yeast flora compared to group 1 were reported (p<0.05). In group 1, no significant differences in the improvement of clinical signs after both treatment regimens were reported. Meanwhile, in group 2, clinical signs improved more rapidly after combined treatment. However, combined treatment was associated with adverse effects. A reduction in the total bacterial mass and logarithmic growth of anaerobic microflora was observed irrespective of the treatment regimen. No recurrences of bacterial vaginosis were reported.

**Conclusions:** a 10-day treatment course of combined vaginal capsules containing metronidazole 100 mg and miconazole nitrate 100 mg improves clinical signs, eliminates complaints, and improves vaginal microflora owing to *Lactobacillus* growth without adverse reactions. In recurrent vaginosis, this agent should be used in combination with antibiotics.

**KEYWORDS:** bacterial vaginosis, active reproductive age, metronidazole, miconazole nitrate, Lactobacillus.

**FOR CITATION:** Chebotareva Yu.Yu. Diagnosis and treatment of bacterial vaginosis during active reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):218–224 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является влияние вагинального биотопа на женское репродуктивное здоровье [1]. Микробиоценоз влагалища рассматривают как динамическую комплексную мультифункциональную микроекосистему со стабильной колонизационной резистентностью, выполняющую барьерную, ферментативную, витаминообразующую, иммунную функции [2]. Общеизвестно, что на состояние микробиоты влагалища влияет комплекс экзогенных и эндогенных факторов [3]. Сложность вагинальной экосистемы связана с таксономическим разнообразием и колебаниями количественных показателей. На современном этапе выявление характерных микробных ассоциаций возможно с использованием количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [2]. Метагеномное секвенирование микробиоты используется в диагностике нарушений вагинального микробиоценоза [4, 5]. Микрофлора влагалища изменяется в онтогенезе, в ходе менструального цикла, зависит от расовой принадлежности, экологии и географического места проживания женщины, воздействия стрессорных факторов, от особенностей пищевого рациона, гигиены, мочеиспускания, инфекций, использования антибиотиков, антисептиков и др. [6].

Эндогенную микрофлору влагалища делят на облигатную, встречающуюся у 100% женщин, и факультативную, связанную с условной или абсолютной патогенностью, которая отмечается в условиях дисбиоза, бактериального вагиноза или вагинита [2]. Дисбиоз влагалища — качественно-количественное нарушение таксономично разнообразной микрофлоры вагинального биотопа, включая бактериальный вагиноз [7]. Последний считают фактором риска ВИЧ-инфицирования и преждевременных родов [8].

Бактериальный вагиноз широко распространен у женщин репродуктивного возраста [9–12]. На сегодняшний день клиндамицин и метронидазол остаются стандартными препаратами для лечения данного патологического состояния [9]. Авторы считают, что одним из возможных вариантов лечения бактериального вагиноза может быть применение комбинированного препарата для интравагинального использования, содержащего метронидазол 100 мг, рекомендованный международными и российскими клиническими протоколами в качестве первой линии терапии, и миконазола нитрат 100 мг. Данный препарат рекомендован как эффективный в отношении анаэробов и дрожжеподобных грибов рода *Candida* [9]. Рекомендуемая схема использования — 1 р/сут вагинально в течение 10 дней в сочетании с приемом метронидазола внутрь. Однако пероральный прием метронидазола может сопровождаться побочными эффектами, особенно у женщин с наличием экстрагенитальных заболеваний.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность использования вагинальных капсул, содержащих метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, у пациенток с бактериальным вагинозом, включая рецидивирующую форму.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено на базе ООО «ДОНАЛЬФАМЕДИКА» (г. Ростов-на-Дону). Обследовано 62 пациентки в возрасте 18–24 лет, из них:

1-я группа (n=32) — с впервые установленным диагнозом «бактериальный вагиноз», 2-я группа (n=30) — с рецидивирующим течением бактериального вагиноза, частота рецидивов в год — более 3. Критерии включения в исследование: установленный диагноз бактериального вагиноза; отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, родов и беременности в анамнезе; неприменение гормональных контрацептивных средств. Изучали биологический и социальный анамнез, клиническую симптоматику, состояние микробиоценоза влагалища методом мультипраймерной количественной Real-Time ПЦР, количественной ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16), определяя бактериальную массу и состав вагинальной микробиоты. Для лечения использовали препарат для интравагинального применения, содержащий метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг (монотерапия) по 1 капсуле вагинальной 1 р/сут во влагалище в течение 10 дней или сочетание этого лечения с пероральным приемом метронидазола по 250 мг 2 р/сут (комбинированная терапия) в течение 10 сут. В зависимости от лечения 1-я группа была разделена на подгруппы 1А (n=20) и 1В (n=12), а 2-я группа — на подгруппы 2А (n=18) и 2В (n=12), в которых пациентки получали монотерапию или комбинированную терапию соответственно. Эффективность терапии оценивали через 1 мес. и 12 мес. после завершения лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток обеих групп был в пределах 18–24 лет, показатели среднего возраста ( $M \pm m$ ) статистически значимо не различались ( $21,5 \pm 1,63$  и  $22,0 \pm 1,34$  года в 1-й и 2-й группах) ( $p > 0,1$ ). В таблице 1 отражена структура экстрагенитальных заболеваний у обследуемых пациенток.

**Таблица 1.** Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток обследуемых групп

**Table 1.** Extragenital diseases in women of study groups

| Экстрагенитальные заболевания<br>Extragenital diseases               | 1-я группа (n=32)<br>Group 1 (n=32) |     | 2-я группа (n=30)<br>Group 2 (n=30) |       |
|--|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-------|
|  | n                                   | %   | n                                   | %     |
| Заболевания ЖКТ<br>GI diseases                                       | 2                                   | 6,2 | 9                                   | 30*   |
| Инфекции мочевыводящих путей / Urinary infections                    | 2                                   | 6,2 | 5                                   | 16,7* |
| Воспалительные заболевания ЛОР-органов<br>Inflammatory ENT diseases  | 1                                   | 3,1 | 2                                   | 6,7   |
| Воспалительные заболевания полости рта<br>Inflammatory oral diseases | 3                                   | 9,3 | 9                                   | 30*   |
| Не было указаний в анамнезе<br>Not specified                         | 24                                  | 75  | 5                                   | 16,6* |

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей у пациенток 1-й и 2-й групп.

**Note.** \* —  $p < 0.05$  when comparing groups 1 and 2.

**Таблица 2.** Клинические особенности вульвы и влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом**Table 2.** Vulvar and vaginal clinical presentations in women with bacterial vaginosis

| Клиническая особенность<br>Clinical presentation                      | 1-я группа (n=32)<br>Group 1 (n=32) |      | 2-я группа (n=30)<br>Group 2 (n=30) |       |
|---|-------------------------------------|------|-------------------------------------|-------|
|   | n                                   | %    | n                                   | %     |
| Серозный характер выделений<br>Off-white vaginal discharge            | 8                                   | 25   | 15                                  | 50*   |
| Слизисто-гнойный характер выделений<br>Mucopurulent vaginal discharge | 5                                   | 15,6 | 13                                  | 43,3* |
| «Рыбий» запах выделений<br>Fishy odor                                 | 28                                  | 87,5 | 30                                  | 100   |
| Диффузная гиперемия вульвы<br>Diffuse vulvar redness                  | -                                   | -    | 2                                   | 6,7   |
| Петехиальные высыпания на вульве<br>Vulvar petechiae                  | 9                                   | 28,1 | 12                                  | 40*   |
| Отек вульвы<br>Vulvar edema   | -                                   | -    | 12                                  | 40*   |
| Диспареуния<br>Dyspareunia  | -                                   | -    | 2                                   | 6,7   |
| Дизурия<br>Dysuria  | -                                   | -    | 4                                   | 13,4  |

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей у пациенток 1-й и 2-й групп.

**Note.** \* —  $p < 0.05$  when comparing groups 1 and 2.

Таким образом, у пациенток с рецидивирующим течением бактериального вагиноза отмечается отягощенный экстрагенитальными заболеваниями анамнез. Жалобы на выделения из половых путей отмечались у всех пациенток обследуемых групп (табл. 2).

Основным симптомом практически у всех пациенток обследуемых групп были серозные выделения из половых путей. При этом у пациенток 2-й группы в 43,3% случаев они имели слизисто-гнойный характер. Диффузную гиперемию в области вульвы чаще отмечали у пациенток 1-й группы, при этом петехиальные высыпания на слизистой вульвы значимо чаще выявлялись у пациенток 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Анализ данных количественной ПЦР показал, что у всех пациенток отмечалось снижение содержания *Lactobacillus spp.*, преобладали микст-инфекции (аэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые). При этом у пациенток 2-й группы в сравнении с пациентками 1-й группы отмечалось достоверное увеличение факультативно-анаэробной и дрожжевой микрофлоры ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

В таблице 4 представлена динамика купирования симптомов у обследуемых пациенток в зависимости от метода лечения.

Установлено, что в зависимости от методов используемой терапии у пациенток 1-й группы не было статисти-

**Таблица 3.** Состояние микробиома влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом по данным ПЦР в реальном времени ( $M \pm m$ )**Table 3.** Vaginal microbiome in women with bacterial vaginosis (real-time PCR,  $M \pm m$ )

| Микроорганизм<br>Microbe   | Состав микробиома влагалища ( $Lg_{10}$ ГЭ/обр.)<br>Vaginal microbiome content ( $lg_{10}$ gEq/sample) |                                 |
|--|--|---------------------------------|
|  | 1-я группа<br>Group 1<br>(n=32)  | 2-я группа<br>Group 2<br>(n=30) |
| <b>Общая бактериальная масса</b><br>Total bacterial mass                           | 7,9±0,07   | 7,7±0,09                        |
| <i>Lactobacillus spp.</i>  | 2,1±0,1  | 1,9±0,07                        |
| <i>Enterobacteriaceae</i>  | 1,2±0,07   | 4,6±0,09*                       |
| <i>Streptococcus spp.</i>  | 1,09±0,09  | 4,45±0,05*                      |
| <i>Staphylococcus spp.</i>   | 1,13±0,07  | 4,33±0,09*                      |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i> | 8,08±0,9   | 8,01±0,7                        |
| <i>Eubacterium spp.</i>  | 5,99±0,4   | 6,1±0,1                         |
| <i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>         | 5,87±0,04  | 6,2±1,03*                       |
| <i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veilonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>           | 5,37±0,04  | 5,52±0,09                       |
| <i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>                              | 5,22±0,01  | 6,11±0,51*                      |
| <i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>                               | 5,13±0,1   | 7,05±0,21*                      |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>   | 5,10±0,1   | 5,19±0,21                       |
| <i>Atopobium vaginae</i>   | 6,08±0,09  | 8,01±0,07*                      |
| <i>Candida spp.</i>  | 6,72±0,5   | 7,13±0,77*                      |

**Примечание.** ГЭ/обр. — геном-эквивалентов на образец; \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей у пациенток 1-й и 2-й групп.

**Note.** gEq/sample, genome equivalents per sample; \* —  $p < 0.05$  when comparing groups 1 and 2.

чески достоверного различия в динамике клинических симптомов, при этом у пациенток 2-й группы на фоне комбинированной терапии быстрее купировались клинические проявления заболевания.

В таблице 5 представлена частота побочных эффектов у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от метода лечения.

В ряде случаев при проведении комбинированной терапии отмечались побочные эффекты, которые преобладали у пациенток 2-й группы.

В таблице 6 приводятся результаты ПЦР вагинального секрета в зависимости от метода лечения, до лечения, через 1 мес. и 12 мес. после завершения лечения.

Выявлено, что вне зависимости от метода терапии отмечалось снижение общей бактериальной массы, логарифмического роста анаэробной микрофлоры, включая микробные геномы *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.* ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4.** Продолжительность сохранения симптоматики у пациенток с вульвовагинитом на фоне монотерапии или комбинированной терапии ( $M \pm m$ )**Table 4.** Duration of symptoms in women with vulvovaginitis after monotherapy or combined therapy ( $M \pm m$ )

| Клинический признак<br>Clinical signs | Продолжительность сохранения симптоматики после начала лечения, сут<br>Duration of symptoms after starting treatment, days |                                    |                                    |                                    |
|---------------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                       | 1-я группа / Group 1 (n=32)  |                                    | 2-я группа / Group 2 (n=30)        |                                    |
|                                       | Подгруппа 1А<br>Subgroup 1A (n=20)   | Подгруппа 1В<br>Subgroup 1B (n=12) | Подгруппа 2А<br>Subgroup 2A (n=18) | Подгруппа 2В<br>Subgroup 2B (n=12) |
| Выделения / Discharge                 | 2,0±0,9*   | 1,9±0,05                           | 2,7±0,09**                         | 1,8±0,05                           |
| Наличие «рыбьего» запаха / Fishy odor | 1,7±0,5*   | 1,8±0,05                           | 2,4±0,05**                         | 1,8±0,05                           |
| Дискомфорт / Discomfort               | 1,9±0,04*  | 1,7±0,03                           | 2,4±0,04**                         | 1,7±0,03                           |

Примечание. \* —  $p > 0,1$  при сравнении показателей у пациенток из подгрупп 1А и 1В, \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей у пациенток из подгрупп 2А и 2В.

Note. \* —  $p > 0.1$  when comparing subgroups 1A and 1B; \*\* —  $p < 0.05$  when comparing subgroups 2A and 2B.

**Таблица 5.** Частота побочных эффектов лечения у обследуемых пациенток ( $M \pm m$ )**Table 5.** The rate of adverse effects in the study groups ( $M \pm m$ )

| Побочные эффекты<br>Adverse effects   | Подгруппа 1А<br>Subgroup 1A (n=20) |   | Подгруппа 1В<br>Subgroup 1B (n=12) |      | Подгруппа 2А<br>Subgroup 2A (n=20) |     | Подгруппа 2В<br>Subgroup 2B (n=12) |       |
|---|------------------------------------|---|------------------------------------|------|------------------------------------|-----|------------------------------------|-------|
|   | n                                  | % | n                                  | %    | n                                  | %   | n                                  | %     |
| Тошнота / Nausea  | -                                  | - | 1                                  | 8,3  | 1                                  | 5,6 | 4                                  | 33,2  |
| Нарушения вкусовых ощущений («металлический» привкус во рту)<br>Abnormal (metallic) taste | -                                  | - | 2                                  | 16,6 | 1                                  | 5,6 | 3                                  | 25    |
| Головная боль, головокружение / Headache, dizziness                                       | -                                  | - | 2                                  | 16,6 | -                                  | -   | 3                                  | 25    |
| Депрессия, бессонница / Depression, insomnia  | -                                  | - | 1                                  | 8,3  | -                                  | -   | 2                                  | 16,6  |
| Раздражительность / Irritability  | -                                  | - | 1                                  | 8,3  | -                                  | -   | 2                                  | 116,6 |
| Крапивница / Urticaria  | -                                  | - | -                                  | -    | -                                  | -   | 1                                  | 8,3   |
| Дизурия / Dysuria   | -                                  | - | 1                                  | 8,3  | -                                  | -   | 2                                  | 16,6  |
| Слабость / Weakness   | -                                  | - | 1                                  | 8,3  | 1                                  | 5,6 | 2                                  | 16,6  |

**Таблица 6.** Результаты ПЦР вагинального секрета в зависимости от метода лечения (монотерапия или комбинированная терапия) у пациенток с бактериальным вагинозом, Lg10 ГЭ/обр. ( $M \pm m$ )**Table 6.** PCR of vaginal discharge depending on treatment regimen (monotherapy or combined treatment) in women with bacterial vaginosis, Ig10 gEq/sample ( $M \pm m$ )

| Показатель<br>Parameter  | Подгруппа 1А<br>Subgroup 1A (n=20) |                  |                     | Подгруппа 1В<br>Subgroup 1B (n=12) |                  |                     | Подгруппа 2А<br>Subgroup 2A (n=20) |                  |                     | Подгруппа 2В<br>Subgroup 2B (n=12) |                  |                     |
|--|------------------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|------------------|---------------------|
|  | Исх. / Baseline                    | 1 мес. / 1 month | 12 мес. / 12 months | Исх. / Baseline                    | 1 мес. / 1 month | 12 мес. / 12 months | Исх. / Baseline                    | 1 мес. / 1 month | 12 мес. / 12 months | Исх. / Baseline                    | 1 мес. / 1 month | 12 мес. / 12 months |
| Общая бактериальная масса<br>Total bacterial mass                    | 7,9±0,19                           | 5,6±0,02*        | 5,3±0,05*           | 8,1±0,15                           | 2,9±0,23*        | 2,4±0,11*           | 7,2±0,05                           | 5,0±0,01         | 5,1±0,02            | 7,9±0,03                           | 2,1±0,04*        | 2,7±0,03*           |
| <i>Lactobacillus spp.</i>  | 2,1±0,1                            | 5,6±0,02         | 5,3±0,05            | 2,1±0,15                           | 2,9±0,23         | 3,4±0,11*           | 1,9±0,07                           | 4,6±0,02         | 4,3±0,05            | 1,1±0,15                           | 3,9±0,23*        | 3,4±0,11*           |
| <i>Atopobium vaginae</i>   | 8,08±0,09                          | 4,2±0,17         | 3,3±0,17            | 8,05±0,05                          | 2,7±0,13*        | 2,1±0,05*           | 7,91±0,09                          | 4,4±0,06         | 2,9±0,02            | 8,11±0,11                          | 3,1±0,11*        | 3,4±0,12*           |
| <i>Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i> | 8,08±0,9                           | 3,1±0,03*        | 4,2±0,01*           | 8,1±0,9                            | 4,0±0,1*         | 3,1±0,01*           | 8,31±0,9                           | 4,1±0,11*        | 4,0±0,2             | 8,3±0,31                           | 4,3±0,4*         | 4,3±0,11*           |
| <i>Candida spp.</i>  | 5,72±0,5                           | 2,1±0,03*        | 2,8±0,02*           | 6,4±0,3                            | 4,0±0,1*         | 4,8±0,03*           | 5,99±0,5                           | 4,1±0,03*        | 4,8±0,02*           | 6,4±0,3                            | 4,0±0,1*         | 4,4±0,3*            |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

Note. \* —  $p < 0.05$  compared to baseline.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Капсулы вагинальные Гинокапс — это комбинированное противомикробное, противопротозойное и противогрибковое средство. Один из компонентов данного препарата — метронидазол — синтетический аналог азомицина — природного вещества, продуцируемого бактериями рода стрептомицеты (*Streptomyces spp.*), производное 5-нитроимидазола [13]. Данное лекарственное средство используется для лечения инфекций, вызванных анаэробными грамотрицательными (бактероиды) и грамположительными (клостридии) бактериями, при этом восстановленная нитрогруппа, взаимодействуя с ДНК клеток микроорганизма, ингибирует синтез нуклеиновых кислот, вызывая его гибель [13]. Механизм действия связан с восстановлением 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизма, ингибируя синтез его нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий и простейших. Метронидазол используется в лечении трихомониаза более 30 лет и является препаратом выбора при этом заболевании [14, 15]. Однако трихомониаз, будучи ведущей инфекцией, передающейся половым путем, в настоящее время диагностируется редко [16]. Метронидазол активен не только в отношении *Trichomonas vaginalis*, но и в отношении анаэробных и некоторых грамположительных микроорганизмов [13]. В присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против аэробов [13].

Вторым действующим веществом данного препарата является миконазол — эффективное антимикотическое средство, которое оказывает свое действие прежде всего на дерматофиты и дрожжевые грибы. При интравагинальном применении активен в основном в отношении *Candida albicans*. Миконазол подавляет биосинтез эргостерина в грибах и изменяет состав других липидных компонентов в мембране, что приводит к гибели грибковых клеток. Миконазол не изменяет состав нормальной микрофлоры и pH влагалища (нельзя забывать об участии других микроорганизмов, в том числе грибов, в ухудшении прогноза лечения бактериального вагиноза ввиду известного факта нарушения вагинального микробиома при этом состоянии) [9, 17]. Комбинация метронидазола и миконазола нитрата успешно используется с целью терапии бактериального вагиноза и кандидозного вагинита [18].

Ряд исследований свидетельствуют о необходимости высокой дозировки препаратов. Отмечена эффективность высоких доз интравагинальной формы комбинации метронидазола и миконазола для профилактики вагинальных инфекций у ВИЧ-негативных женщин [19]. Однако авторы подчеркивают важность использования минимальной дозы в коррекции бактериального вагиноза и анаэробно-дрожжевого вагинита [18]. Клинические исследования по сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности по шкале Udvald for Kliniske Undersogelser вагинальных капсул с комбинацией метронидазола 100 мг и миконазола нитрата 100 мг показали, что небольшие дозы метронидазола и миконазола нитрата обеспечивают высокие концентрации действующих веществ в тканях и в 100% случаев не вызывают

побочных эффектов [20]. Отмечено удобство в использовании вагинальных капсул Гинокапс, за счет чего повышается комплаентность [20]. Безопасность препарата показана при использовании у беременных [21].

Восстановление нормальной микрофлоры является конечной целью любой терапии, назначаемой при патологических выделениях из влагалища. Представленные данные свидетельствуют о том, что монотерапия с применением метронидазола и миконазола в составе препарата для топического применения — безопасный метод коррекции микробиоценоза влагалища. При рецидивирующих формах бактериального вагиноза возможно применение в комбинации с противомикробными препаратами.

Результаты сравнительного анализа динамики клинических признаков и результатов ПЦР после лечения показали эффективность применения капсул вагинальных Гинокапс как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Через месяц после лечения препаратом выделены в обильном количестве *Lactobacillus crispatus*, что соответствует микрофлоре здоровых женщин. Это еще раз подтверждает мнение авторов о том, что препарат может быть использован у пациенток со смешанной, анаэробно-дрожжевой инфекцией (*Candida*), в том числе с рецидивирующим течением, при этом авторы рекомендуют использовать его интравагинально 1 р/сут в течение 10 дней, в сочетании с приемом метронидазола внутрь [9]. Нами показано, что такое лечение достаточно эффективно, но в ряде случаев имеется побочное действие. Последнее проявляется у женщин с рецидивирующим течением бактериального вагиноза и, возможно, связано с имеющимися у них экстрагенитальными нарушениями, включая заболевания желудочно-кишечного тракта. В основе рецидивирующего течения заболевания лежит микробиологическая взаимосвязь кишечного и влагалищного биоценозов в составе микробиома макроорганизма, при этом у женщин с нарушением вагинальной микрофлоры выявляют дисбиоз кишечника [8]. Авторы считают, что вагинальный биотоп формируют более 400 видов бактерий и более 100 видов вирусов, находящихся в тесных взаимоотношениях с вагинальной средой [22]. У женщин репродуктивного возраста вагинальный микробиоценоз характеризуется присутствием лактобактерий, включая *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* [8]. Бактериальный вагиноз — патология, связанная с уменьшением колоний лактофлоры, отсутствием воспаления, снижением иммунного ответа, как правило, с наличием кандидозной инфекции [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование комбинированного препарата для интравагинального применения, содержащего метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, в течение 10 дней способствует нормализации клинической картины и устранению имеющихся жалоб, нормализации микрофлоры за счет роста численности лактобактерий, с отсутствием побочных реакций. Применение капсул вагинальных Гинокапс — это наиболее физиологичный метод лечения впервые выявленного бактериального вагиноза у молодых женщин. При рецидивирующих формах рекомендовано использование данного препарата в комбинации с чувствительными к данной инфекции антибактериальными препаратами.

**Благодарность**

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

**Acknowledgements**

The technical edition is supported by LLC "Innolec".

**Литература**

1. Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А., Султанова Д.А. Клиническая картина и лечение хронического вульвовагинита у молодых женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(2):22–26. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-22-26.
2. Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология. 2019;23(3):49–53.
3. Горбань Е.Г., Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю. Факторы риска рецидивирования пиелонефрита у девушек-подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):209.
4. Шалепо К.В., Назарова В.В., Минухова Ю.Н. и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;1:26–32.
5. Li J., McCormick J., Bocking A., Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. Reproductive Sciences. 2012;19(3):235–242. DOI: 10.1177/1933719111418379.
6. Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Science Translational Medicine. 2012;132(4):132–152. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.
7. Ришук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(3):54–63.
8. Баранов И.И., Нестерова Л.А., Тумбинская Л.В. Микробиота влагалища и кишечника у женщин репродуктивного возраста. Opinion Leader. 2018;S1:68–72.
9. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. РМЖ. 2020;28(11):75–78.
10. Romero Herrero D., Andreu Domingo A. Bacterial vaginosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(Suppl 3):14–18. DOI: 10.1016/S0213-005X(16)30214-2.
11. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Appl Microbiol Biotechnol. 2018;102(2):553–558. DOI: 10.1007/s00253-017-8659-9.
12. Hakimi S., Farhan F., Farshbaf-Khalili A. et al. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(1):109–116. DOI: 10.1007/s00404-017-4555-x.
13. Краснюк И.И. (мл.), Нарышкин С.Р., Беляцкая А.В. и др. Метронидазол — 60 лет применения. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020;1:81–90.
14. Савоскина В.А. Современная проблематика трихомониоза: эпидемиология, клиника, течение, диагностика и терапия. Дерматология та венерология. 2017;77(3):18–26.
15. Григорьев А.Н., Рыбина Е.В., Мартикайнен З.М., Савичева А.М. Состояние микробиоценоза влагалища у женщин с трихомониозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):57–64.
16. Гомберг М.А. Трихомониоз — редко диагностируемая, самая частая инфекция, передаваемая половым путем. Фармакология и фармакотерапия. 2021;2:60–61.
17. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol. 2016;214:15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. Clin Lab Med. 2014;34(4):747–761. DOI: 10.1016/j.cll.2014.08.006.

**References**

1. Chebotaryova Yu.Yu., Kostoeva Z.A., Sultanova D.A. Clinical manifestations and treatment of chronic vulvovaginitis in young women. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2018;17(2):22–26 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-22-26.
2. Letifov G.M., Chebotaryova Yu.Yu., Kostoeva Z.A. On the issue of vaginal dysbiosis in girls with urinary tract infections. Nefrologiya. 2019;23(3):49–53 (in Russ.).
3. Gorban E.G., Letifov G.M., Chebotaryova Yu.Yu. Risk factors for recurrent pyelonephritis in adolescent girls. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016;61(4):209 (in Russ.).
4. Shalepo K.V., Nazarova V.V., Minukhova Yu.N. et al. Evaluation of modern methods of laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2014;1:26–32 (in Russ.).
5. Li J., McCormick J., Bocking A., Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. Reproductive Sciences. 2012;19(3):235–242. DOI: 10.1177/1933719111418379.
6. Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Science Translational Medicine. 2012;132(4):132–152. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.
7. Rischuk S.V. Vaginal dysbiosis: a new look at the problem. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2016;15(3):54–63 (in Russ.).
8. Baranov I.I., Nesterova L.A., Tumbinskaya L.V. Microbiota of the vagina and intestines in women of reproductive age. Lider mneniya. 2018;S1:68–72 (in Russ.).
9. Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis, possible ways to solve the problem. RMJ. 2020;28(11):75–78 (in Russ.).
10. Romero Herrero D., Andreu Domingo A. Bacterial vaginosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(Suppl 3):14–18. DOI: 10.1016/S0213-005X(16)30214-2.
11. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Appl Microbiol Biotechnol. 2018;102(2):553–558. DOI: 10.1007/s00253-017-8659-9.
12. Hakimi S., Farhan F., Farshbaf-Khalili A. et al. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(1):109–116. DOI: 10.1007/s00404-017-4555-x.
13. Krasnyuk I.I. (Jr.), Naryshkin S.R., Belyatskaya A.V. et al. Metronidazole — 60 years of use. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2020;1:81–90 (in Russ.).
14. Savoskina V.A. Modern problems of trichomoniasis: epidemiology, clinic, course, diagnosis and therapy. Dermatologiya i venerologiya. 2017;77(3):18–26 (in Russ.).
15. Grigoriev A.N., Rybina E.V., Martikainen Z.M., Savicheva A.M. The state of vaginal microbiocenosis in women with trichomoniasis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2016;65(4):57–64 (in Russ.).
16. Gomberg M.A. Trichomoniasis is a rarely diagnosed, the most common sexually transmitted infection. Farmakologiya i farmakoterapiya. 2021;2:60–61 (in Russ.).

17. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
18. Markova E.A. The effectiveness of the vaginal form of a combination of metronidazole and miconazole nitrate for the treatment of bacterial vaginosis and candidal vulvovaginitis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):205–210 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.
19. 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.
20. Nebyshinets L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A.I. et al. Experience of clinical use of the drug "Ginocaps" in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditinskiye novosti.* 2010;12:49–52 (in Russ.).
21. Shaposhnikova E.V. Modern approaches to the treatment of vulvovaginitis of mixed etiology in women during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):5–11 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.
22. Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014;34(4):747–761. DOI: 10.1016/j.cll.2014.08.006.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Чеботарева Юлия Юрьевна** — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

**Контактная информация:** Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 16.07.2021.

Поступила после рецензирования 30.07.2021.

Принята в печать 13.08.2021.

**ABOUT THE AUTHOR:**

**Yuliya Yu. Chebotareva** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

**Contact information:** Yuliya Yu. Chebotareva, e-mail: chebotarevajulia@inbox.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 16.07.2021.

Revised 30.07.2021.

Accepted 13.08.2021.

**Гинокапс**

РУ – ЛП-004061 МЗ РФ от 29.12.2016

**метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг**



ООО «ИННОЛЕК»  
тел.: +7 (495) 653 81 49 www.innolec.ru

**ПОВОД  
СКАЗАТЬ**

**ИННОЛЕК**  
ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ  
ДИСТРИБЬЮТОР В РФ

препарат широкого спектра действия для лечения:  
смешанных вагинальных инфекций;  
бактериального вагиноза в сочетании с кандидозом.  
вагинальные капсулы не требуют хранения в холодильнике.

