DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227

Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии

И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.П. Булгакова, Э.Р. Рубинина, Х.И. Горринг

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: представить опыт местного лечения пациенток со смешанными неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (НИЗВ).

Материал и методы: проведено проспективное исследование, в которое вошли 72 женщины (средний возраст 26,3±5,5 года) со смешанными НИЗВ, которые получали лечение препаратом, содержащим метронидазол и миконазол (вагинальные капсулы 1 р/сут на ночь в течение 10 дней) с последующей контаминационной терапией пробиотиком, содержащим культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (интравагинально в течение 14 дней). Оценивали состояние вагинальной микробиоты методом ПЦР в режиме реального времени с расчетом коэффициентов, отражающих соотношение концентраций *Lactobacillus spp.*, анаэробных микроорганизмов и общего количества условно-патогенной микрофлоры (УПМ), pH среды влагалища, критерии Hay — Ison, чувствительность *Candida spp.* к антимикотикам (стандарты NCCLS). При оценке клеточного состава использовали такие показатели, как количество лейкоцитов, количество эпителиальных клеток, сумма клеток, цитологический коэффициент. Эффективность лечения оценивали через 10 дней и спустя месяц после окончания лечения.

Результаты исследования: результатом лечения стало достоверное снижение выраженности клинических (субъективных и объективных) симптомов НИЗВ, нормализация pH влагалищного секрета, клеточного состава вагинальной жидкости и вагинального микробиоценоза: микроскопическое исследование с оценкой критериев Hay — Ison, ПЦР-диагностика выявили нормализацию лактофлоры, уменьшение порогового количества УПМ и грибов рода *Candida*.

Заключение: представленный опыт локального лечения женщин с НИЗВ с использованием препарата, содержащего метронидазол и миконазол, показал высокую клиническую (96%) и микробиологическую (97,4%) эффективность, безопасность и обусловленную ими удовлетворительную комплаентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища, деконтаминация, метронидазол, миконазол, вагинальный микробиоценоз, бактериальный дисбиоз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П. и др. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):221–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.*

Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy

I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, V.P. Bulgakova, E.R. Rubinina, Kh.I. Gorring

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe the experience with the topical treatment for mixed non-specific vaginal infections.

Patients and Methods: this prospective study included 72 women (mean age 26.3±5.5 years) with mixed non-specific vaginal infections who received a vaginal capsule containing metronidazole and miconazole (at night for 10 days) followed by a probiotic containing *L. casei rhamnosus Doderleini* (intravaginally for 14 days). Vaginal microbiota was assessed by real-time PCR. The ratios of *Lactobacillus spp.* and anaerobic microbe concentrations and the total amount of opportunistic microflora were calculated. In addition, vaginal pH, Hay/Ison criteria, and the sensitivity of *Candida spp.* to antimycotics (NCCLS standards) were evaluated. When analyzing cellular composition, white blood cell count, epithelial cell count, total cell count, and cytological coefficient were measured. The efficacy was assessed 10 days and 1 month after the treatment.

Results: the treatment resulted in the significant reduction in the clinical (both subjective and objective) symptoms of mixed non-specific vaginal infections, the improvement of vaginal discharge pH and the cellular composition of vaginal discharge and vaginal microbiocenosis. Microscopy with Hay/Ison criteria assessment demonstrated the normalization of *Lactobacillus* count and the reduction in the threshold of opportunistic microflora and *Candida spp.*

Conclusions: our experience with the topical treatment for mixed non-specific vaginal infections using a drug containing metronidazole and miconazole has demonstrated high clinical (96%) and microbiological (97.4%) efficacy and safety as well as good treatment compliance.

KEYWORDS: mixed non-specific vaginal infection, decontamination, metronidazole, miconazole, vaginal microbiocenosis, bacterial dysbiosis.

FOR CITATION: *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;3(4):221–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.*

Введение

Современная акушерско-гинекологическая практика характеризуется широким распространением вагинальных инфекций неспецифической этиологии (составляют от 30% до 80% от всех воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта); доказано, что неспецифические вагинальные инфекции служат кофактором репликации некоторых вирусов, развития злокачественных поражений генитального тракта, снижения фертильности (снижение рецептивности эндометрия, трубный фактор бесплодия) и осложнения беременности — все это ставит проблему вагинальных неспецифических инфекций в ряд наиболее актуальных [1–4].

В настоящее время воспалительные и невоспалительные инфекции нижних отделов урогенитального тракта оцениваются как полиэтиологические, обусловленные чаще всего ассоциациями условно-патогенной микрофлоры (УПМ), возникающими на фоне нарушений локального гомеостаза с замещением недостаточного количества лактобактерий и последующей реализацией патогенных свойств УПМ [2–7].

Изучению различных вариантов этиологии, патогенеза неспецифических инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у женщин, совершенствованию методов их диагностики и терапии посвящено большое количество научных исследований. Однако даже сейчас отсутствует не только единая стандартизированная тактика ведения этих пациенток, но и единая терминология и классификация. Например, понятие «вагинальный дисбиоз» до сих пор является дискуссионным ввиду многообразия этиологии, вариантов патогенеза и клинической реализации [7]. При этом клиническая картина неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) может варьировать от бессимптомных форм до манифестации в виде хронических белей, дизурических расстройств, диспареунии и др. [8–11].

В настоящее время в гинекологической практике доступно большое количество разнообразных по действию лекарственных средств для лечения НИЗВ, но нерациональное, бесконтрольное назначение антибактериальных препаратов без учета микробиологического портрета пациентки часто снижает их эффективность [12]. На современном этапе основным направлением лечения больных НИЗВ, закрепленным в клинических протоколах, является использование местных или системных лекарственных препаратов с антианаэробным эффектом (в основном препараты клиндамицина и производные имидазола) [1–5, 8–10, 12]. Однако, учитывая, что смешанные НИЗВ часто (в 35–62% случаев) наряду с бактериальной микрофлорой имеют ассоциации с грибковой инфекцией, целесообразно в их терапию включать антимикотические препараты [3, 5, 13–14].

Цель исследования: представить опыт местного лечения пациенток со смешанными НИЗВ препаратом, содержащим метронидазол и миконазол.

Материал и методы

Проведено проспективное обследование и лечение 72 женщин с диагнозом «Смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; N76.0 Острый вагинит; N76.1 Подострый и хронический вагинит; B37.3 Кандидоз вульвы и вагины). Обследование проводилось согласно приказу от 12.11.2012 № 572н Министерства здравоохранения Российской Федерации. Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в Протоколе заседания этического комитета по проведению научных исследований ФГБОУ ВО КубГМУ.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- положительные критерии Hay — Ison, ПЦР-детекция *G. vaginalis* и/или *A. vaginae* и других УПМ, ассоциированных с НИЗВ;
- отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Женщины, включенные в исследование, самостоятельно обратились в женские консультации г. Краснодара для проведения планового медицинского осмотра или с жалобами, характерными для неспецифического вульвовагинита. В течение года до обращения никто из них не получал лечения по данному поводу. Всем пациенткам амбулаторно назначена локальная терапия комплексным препаратом, содержащим метронидазол в дозе 100 мг и миконазол в дозе 100 мг (Гинокапс®), вагинальные капсулы, 1 р/сут на ночь в течение 10 дней. После данной терапии проводилась контаминация лактобактериями (использовали пробиотик, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (10^8 КОЕ в 1 капсуле), ежедневно интравагинально 1 капсула в течение 14 дней.

Дизайн исследования предусматривал 4 визита: визит 1 — информированное согласие, сбор анамнеза, комплексное обследование и забор биологического материала; визит 2 (3-й день) — оценка результатов исследований, верификация диагноза «Смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища», назначение лечения (Гинокапс® — 10 дней, пробиотик — 14 дней); визит 3 и визит 4 (через 10 дней и через 1 мес. после окончания деконтаминационной и контаминационной терапии соответственно) — оценка эффективности лечения (комплексное клиническое и микроскопическое исследование).

Метронидазол (5-нитроимидазол) — бактерицидный препарат, активен в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*), облигатных анаэробов (грамотрицательных: *Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Veillonella spp., Prevotella spp.*; грамположительных: *Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Mobiluncus spp.* и факультативных анаэробов, в первую очередь *Gardnerella vaginalis*) и включен в рекомендации IUSTI (2018) по лечению влагалищных выделений в качестве альтернативного варианта терапии бактериального вагиноза [10–11, 13]. Миконазола нитрат обладает фунгицидными и фунгистатическими эффектами, связанными с торможением синтеза эргостерола в оболочке и плазматических мембранах патогенных грибов с нарушением проницаемости клеточной стенки, что вызывает ее гибель [10, 13, 14].

Проведено общеклиническое и бактериоскопическое исследование. Выполняли микроскопию окрашенного по Граму мазка с оценкой вагинального секрета по критериям Hay — Ison: 0-я степень — нет связи с бактериальным вагинозом, определяются только эпителиальные

клетки, отсутствуют лактобактерии, что свидетельствует о недавней терапии антибиотиками; 1-я степень (норма) — преобладают лактобактерии; 2-я степень (промежуточная) — смешанная флора со сниженным количеством лактобактерий и присутствием морфотипов *Gardnerella* или *Mobiluncus*; 3-я степень (бактериальный вагиноз) — преобладают морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*, присутствуют ключевые клетки, небольшое количество (или отсутствие) лактобактерий; 4-я степень — нет связи с бактериальным вагинозом, только грамположительные кокки, отсутствие лактобактерий (флора, соответствующая анаэробному вагинозу). Кроме того, выполнены pH-метрия вагинального содержимого (кольпотест) и ПЦР-детекция для определения УПМ («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз», ООО «НекстБио», Россия) с расчетом коэффициентов соотношений (КС1, КС2 и КС3) (табл. 1.).

КС1 отражает соотношение концентраций *Lactobacillus spp.* (Lac) и анаэробных микроорганизмов *G. vaginalis* и *A. vaginae* (Gv+Av) и рассчитывается по формуле:

КС1 = lg [ДНК Lac] - lg [ДНК (Gv+Av)].

КС2 — соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и *Lactobacillus spp.* (Lac), рассчитывается по формуле:

КС2 = lg [ДНК Bac] - lg [ДНК Lac].

КС3 — соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и анаэробных микроорганизмов (Gv+Av), рассчитывается по формуле:

КС3 = lg [ДНК Bac] - lg [ДНК (Gv+Av)].

Диагностику инфицированности различными видами *Candida spp.* проводили методами: прямой микроскопии, культуральным с определением чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам (набор Fungitest, Sanofi Pasteur, Франция) по стандарту NCCLS.

Для оценки клеточного состава использовали показатели: количество лейкоцитов (КЛ), количество эпителиальных клеток (КЭК), сумма клеток (СК), цитологический коэффициент (ЦК), равный отношению КЛ/КЭК.

Комплаентность оценивали по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски — Грина): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее — «неприверженные», 3 балла — «недостаточно приверженные») [15].

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и статистической значимости различий между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента — Фишера с использованием программы Statistica 6,0.

Таблица 1. Интерпретация результатов ПЦР
Table 1. The interpretation of PCR results

Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis	**КС1<0,5** Lac-to-GvAv-ratio<0.05
Бактериальный вагиноз не установлен No bacterial vaginosis	**КС1>1 и общее количество ДНК бактерий более 10^6 ГЭ/мл** Lac-to-GvAv-ratio >1, the total number of bacterial DNA > 10^6 gEq/ml
Промежуточное состояние микрофлоры Intermediate state of microflora	**0,5≤КС1≤1** 0.5≤Lac-to-GvAv-ratio≤1
Дисбиоз неуточненной этиологии Dysbiosis of unknown etiology	**КС2>1 и КС3>2, любое значение КС1** Bac-to-Lac ratio >1, Bac-to-GvAv-ratio >2, any Lac-to-GvAv-ratio
Снижение степени бактериальной обсемененности Reduction in bacterial content	**КС1>1 и снижение общего количества ДНК бактерий** Lac-to-GvAv-ratio >1, reduced the total amount of DNA

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 72 женщины в возрасте 19–42 лет (средний возраст 26,3±5,5 года). Средний возраст менархе составил 11,9±1,3 года, полового дебюта — 17,9±2,1 года. Интервал от возраста менархе до полового дебюта в среднем составил 5,1±1,3 года. Доминирующей гинекологической патологией у наших пациенток являлись заболевания женских половых органов, обусловленные каким-либо инфекционным фактором: эктопия шейки матки (27,8%, 20/72), хронический эндометрит и сальпингоофорит (в сумме 25%, 18/72). Среди инфекций, передаваемых половым путем, которые были анамнестически зарегистрированы у пациенток, включенных в исследование, превалировали вульвовагинальный кандидоз (64/72; 88,9%), папилломавирусная (56/72; 77,8%) и микоплазменная (18/72; 25,0%) инфекции.

Большинство пациенток предъявляли жалобы на обильные или умеренные выделения с неприятным запахом — 57/72 (79,2%), чаще всего серого творожистого (21/72; 29,2%) или гнойного (27/72; 37,5%) характера.

Субъективные ощущения в виде зуда, жжения наблюдались у большинства обследованных женщин (47/72; 65,2%), жалобы на дизурию и болезненность при половом акте (диспареуния) также предъявляли больше половины пациенток (38/72; 52,8% и 41/72; 56,9% соответственно). Бессимптомное течение наблюдали в 19,4% (14/72) случаев.

Объективная клиническая картина чаще всего соответствовала субъективным жалобам. Клинические признаки вульвовагинита встречались у 100% пациенток, но при этом варьировали в зависимости от преобладания той или иной микрофлоры. Доминирование облигатно-анаэробных бактерий приводило к появлению бело-серых гомогенных, чаще обильных (48/72; 66,7%) выделений со слабой гиперемией слизистой влагалища, положительным аминотестом и щелочным pH вагинального отделяемого (5,0–6,0) в 47,2% (34/72) случаев. Пациентки с преобладанием клиники вульвовагинита, обусловленного факультативно-анаэробными (аэробными) микроорганизмами, чаще имели желто-зеленые обильные сливкообразные (15/72; 20,8%) выделения из половых путей с выраженной воспалительной реакцией слизистой влагалища (20/72; 27,8%), отрицательным аминотестом и смещением pH вагинальных выделений в щелочную сторону (4,6–5,0) — в 22,2% (16/72) случаев. Больные с доминирующей картиной хронического вульвовагинального кандидоза имели чаще бело-серые творожистые (22/72; 30,5%) выделения с образованием пленки, плотно прикрепленной к стенкам влагалища, отеком и очаговой гиперемией слизистой

Таблица 2. Чувствительность грибов рода *Candida spp.* к антимикотикам у пациенток (критерии NCCLS)
Table 2. The sensitivity of *Candida spp.* to antimycotics (NCCLS criteria)

Вид *Candida* *Candida spp.*	Антимикотический препарат, мкг/мл / Antimycotic agent, μg/ml				
	кетоконазол *ketoconazole*	*флуконазол* *fluconazole*	*натамицин* *natamycin*	*миконазол* *miconazole*	*эконазол* *econazole*
C. albicans (n=46)	≤0,115–>8,0 (80,5%)	≤0,115–>8,0 (42,1%)	0,25–>64,0 (37,5%)	≤0,03–>16 (97,7%)	≤0,03–>16 (98,6%)
C. glabrata (n=7)	16–>64 (58,6%)	≤0,125–>64 (21,4%)	≤0,115–>8 (25,7%)	≤0,03–>0,5 (91,4%)	≤0,03–0,5 (92,8%)
C. tropicalis (n=4)	≤0,115–>8 (31,6%)	≤0,115–>8,0 (26,3%)	0,25–>64 (57,9%)	0,06–0,25 (94,7%)	≤0,03–>0,5 (100%)
C. parapsilosis (n=5)	≤0,03–>16 (75,7%)	0,25–>64 (21,6%)	16–>64 (29,7%)	0,06–>0,5 (91,9%)	≤0,03–>1,0 (89,2%)
C. krusei (n=2)	≤0,015–>8 (25,0%)	≤0,125–>64 (37,5%)	≤0,5–>2,0 (25,0%)	≤0,3 (100%)	0,5–16 (87,5%)
C. kefyr (n=1)	0,125–4,0 (75,0%)	≤0,125–>64 (50,0%)	0,25–>64 (75,0%)	0,125–0,5 (100%)	≤0,5–2,0 (100%)

Примечание. *В скобках указана чувствительность.*
Note. *The sensitivity is indicated in brackets.*

(24/72; 33,3%), при этом pH вагинального содержимого в некоторых случаях был смещен в кислую сторону (менее 4,0) (6/72; 8,3%) или имел слабощелочную реакцию (4,6–5,0) (15/72; 20,8%).

У пациенток с НИЗВ выявлено увеличение КЛ до 12,1±4,8, КЭК до 14,4±2,7 и СК до 26,5±4,9, ЦК при этом снижался до 0,8±0,1 (это указывает на преобладание эпителиальных клеток в вагинальной жидкости).

Оценка влагалищного секрета по критериям Hay — Ison показала 2-ю (промежуточную) степень у 6/72 (8,3%), 3-ю степень (бактериальный вагиноз) у 41/72 (56,9%) и 4-ю степень (анаэробный вагиноз) у 25/72 (34,7%) женщин.

Исследование с помощью ПЦР в режиме реального времени выявило присутствие в большом титре факультативно-анаэробных бактерий: *G. vaginalis* у 64/72 (88,9%), *A. vaginae* у 59/72 (81,9%), *Mobiluncus spp.* у 45/72 (62,5%), *Bacteroides spp.* у 22/72 (30,5%) и кокковой микрофлоры у 31/72 (43%) женщин. *Mycoplasma hominis* в клинически значимом титре выявлена у 12/72 (16,7%), *Ureaplasma parvum* — у 16/72 (22,2%) женщин.

Комплексная оценка инфицированности *Candida spp.* выявила 63,9% (46/72) случаев, свидетельствуя о том, что в настоящее время наиболее частым этиологическим фактором остается *C. albicans* самостоятельно и в ассоциациях.

Наиболее чувствительной *Candida spp.* оказалась к миконазолу (95,6±4,1%) и эконазолу (94,7±4,8%) (табл. 2). Сравнительно часто обнаруживались устойчивые штаммы *Candida spp.* к кетоконазолу (42,3±2,7%), флуконазолу (66,8±9,2%) и натамицину (58,2±2,9%). *C. glabrata* (58,0±7,4%), *C. tropicalis* (62,1±9,1%) и *C. parapsilosis* (61,6±6,8%) проявили себя достаточно устойчивыми к современным антимикотикам, и здесь наибольшую эффективность *in vitro* опять же проявили миконазол и эконазол.

Три пациентки на контрольные визиты 3 и 4 не явились, таким образом, оценку эффективности проведенного лечения проводили у 69 пациенток.

Клиническая эффективность. На 10-й день после окончания терапии зарегистрировано снижение выраженности симптомов НИЗВ: вагинальные бели, зуд и жжение в области наружных половых органов исчезли у 67/69 (97,1%) пациенток. Через месяц после окончания терапии 2/69 (2,9%) женщины отмечали наличие патологических обильных выделений из половых путей, зуд и жжение и 1/69 (1,4%) — болезненность при половом акте (рис. 1).

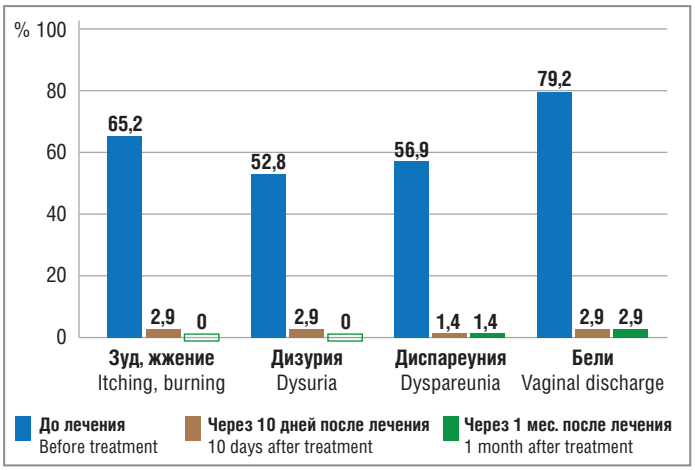

Рис. 1. Динамика жалоб в процессе наблюдения
Fig. 1. The changes in complaints during the follow-up period

Снижение выраженности субъективной симптоматики НИЗВ напрямую коррелировало с данными объективного исследования: отсутствие белей, отечности и гиперемии слизистых влагалища и шейки матки на первом сроке мониторинга (10 дней после окончания комплексной терапии) зарегистрировано у 66/69 (95,6%) женщин, на втором сроке (1 мес.) — у 65/69 (94,2%). Среднее значение pH вагинального секрета через 10 дней после окончания терапии уменьшилось с 6,1±1,4 до 3,9±0,6 и осталось практически в таких же пределах по прошествии месяца после окончания курса деконтаминационной/контаминационной терапии (4,0±0,4). Положительных аминотестов через 10 дней выявлено не было, а через месяц зарегистрирован лишь 1/69 (2,2%) положительный аминотест.

Как описано выше, количество лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании мазков в среднем было 12,1±4,8 в поле зрения (табл. 3). На визите 3 среднее количество лейкоцитов составило 5,6±1,3 в поле зрения (норма), на визите 4 этот показатель также оставался в пределах физиологической нормы. На фоне снижения лейкоцитарной реакции влагалища в процессе лечения произошло выраженное уменьшение клеток слущенного эпителия (см. табл. 3), что в первую очередь говорит об активации репаративных процессов в данной области.

Микробиологическая эффективность. Оценка микробиологической эффективности лечения смешанных форм НИЗВ выявила повышение концентрации лактобактерий

Таблица 3. Динамика клеточного состава вагинальной жидкости

Table 3. The changes in the cellular composition of vaginal discharge

Показатель Parameter	Срок исследования Period		
	до лечения before treatment	*через 10 дней после лечения 10 days after treatment*	*через 1 мес. после лечения 1 month after treatment*
КЛ / WBC count	12,1±4,8	5,6±1,3*	7,8±2,1*
КЭК / Epithelial cell count	14,4±2,7	4,1±1,6*	7,3±2,1*
СК / Total cells	26,5±4,9	9,7±0,9*	12,1±1,3*
ЦК / Cytological coefficient	0,8±0,1	1,4±0,2*	1,2±0,1*

Примечание. *Здесь и в табл. 4, 5: * статистическая значимость различий по сравнению с показателем до лечения при p<0,05.*

Note. *Here and in table 4 and table 5 * the significance of differences compared to pre-treatment values, p<0.05.*

Таблица 4. Динамика состава микробиоценоза влагалища

Table 4. The changes in vaginal microbiocenosis composition

Микроорганизм Microbe	Срок исследования Period		
	до лечения before treatment	*через 10 дней после лечения 10 days after treatment*	*через 1 мес. после лечения 1 month after treatment*
Lactobacillus spp., **ГЭ/мл** / gEq/ml	3,9±1,4	11,1±3,0*	9,1±2,3*
G. vaginalis, **ГЭ/мл** / gEq/ml	5,3±2,4	1,1±0,2*	2,5±1,2*
A. vaginae, **ГЭ/мл** / gEq/ml	5,1±2,1	1,2±0,2*	3,6±1,4*
Bacteria, **ГЭ/мл** / gEq/ml	7,4±1,4	2,4±0,3*	4,9±1,9*

Таблица 5. Динамика значений коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов

Table 5. The changes in the ratios of microbial DNAs

Показатель Parameter	Срок исследования Period		
	до лечения before treatment	*через 10 дней после лечения 10 days after treatment*	*через 1 мес. после лечения 1 month after treatment*
КС1 / Lac-to-GvAv-ratio	0,45±0,2	3,55±1,1*	1,1±0,6*
КС2 / Bac-to-Lac ratio	1,55±0,4	0,2±0,1*	0,65±0,3*
КС3 / Bac-to-GvAv-ratio	0,8±0,2	0,9±0,2	0,7±0,2

до нормы у 67/69 (97,1%) женщин. При оценке мазка согласно критериям Hay — Ison через 10 дней 1-я степень (норма) диагностирована у 64/69 (92,8%) пациенток, 2-я (промежуточная) — у 4/69 (5,8%), 3-я — у 1/69 (1,4%) женщины. Через месяц после окончания лечения отмечалось некоторое уменьшение количества лактофлоры, при этом распределение по критериям Hay — Ison изменилось незначительно: 1-ю степень констатировали у 62/69 (89,8%), 2-ю степень — у 5/69 (7,2%), 3-ю степень — у 2/69 (2,9%) пациенток.

Результаты ПЦР в реальном времени представлены в таблице 4.

На основании полученных значений были рассчитаны коэффициенты соотношений (КС1, КС2 и КС3). До начала лечения КС1 в среднем равнялся 0,45 (КС1<0,5 — соотношение концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют бактериальному вагинозу); КС2 равнялся 1,55, а КС3–0,8 (КС2>1, КС3>2 и любое значение КС1 — соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют дисбиозу неуточненной этиологии) при повышении общего количества ДНК бактерий (табл. 5). То есть вычисленные коэффициенты свидетельствуют о наличии смешанных форм НИЗВ с выраженным снижением лактофлоры и преобладанием анаэробной микрофлоры. Через 10 дней после проведенного лечения КС1 в среднем был равен 3,55 (2,9–4,8) (КС1>1 — бактериальный вагиноз не установлен), КС2 — 0,2 (0,1–0,3) (нормальное количество лактобактерий на фоне снижения УПМ), КС3 — 0,8 (0,4–1,0) (преобладание анаэробных микроорганизмов над другой УПМ).

Через 1 мес. КС1 снизился, но не вышел за пределы нормальных значений (КС1>1) и составил в среднем 1,1 (0,8–1,5), КС2 увеличился в 3 раза — до 0,65 в среднем, соответствуя норме, и КС3 составил в среднем 0,7. Таким образом, значения коэффициентов показали эффективность предложенной локальной комплексной терапии НИЗВ.

При анализе терапевтической динамики в отношении грибов рода *Candida* выявлено, что на десятидневном сроке мониторинга *C. albicans* продолжала выявляться в клинических концентрациях у 3/69 (4,3%) пациенток, а через месяц — у 5/69 (7,2%). *C. glabrata* и *C. parapsilosis* на этих сроках не выявлены ни у одной пациентки.

Комплаентность. Все пациентки выполняли соответствующие рекомендации по терапии. Местные побочные реакции в виде умеренного жжения и дискомфорта в области половых органов отмечены у 1/69 (1,4%). Системных побочных эффектов не зарегистрировано. Оценка комплаентности по шкале Мориски — Грина, равная 4 баллам, получена у 67/69 (97,1%) пациенток. Нежелательных эффектов ни у кого не отмечено.

Данное исследование показало эффективность локального применения комбинации метронидазола с миконазолом (Гинокапс®) при лечении неспецифических вульвовагинитов, что согласуется с данными других авторов. Так, Ю.Э. Доброхотова и соавт. [13] в исследовании, проведенном в 2018 г., констатировали высокую эффективность этой комбинации лекарственных средств при коррекции дисбиозов влагалища. Также высокую терапевтическую эффективность препарата, содержащего метронидазол с миконазолом, определили В.О. Бицадзе и соавт. [14] — отсутствие симптомов и нормализация лабораторных показателей в группе беременных с бактериальным вагинозом отмечены в 96% наблюдений [14]. При этом как в первом, так и во втором исследовании использовались более высокие дозировки метронидазола (500 и 750 мг в одной дозе препаратов), в нашем же исследовании показано, что даже 100 мг метронидазола обладают высоким терапевтическим эффектом.

Заключение

Таким образом, опыт комплексной местной терапии женщин с диагнозом «Смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» с использованием препарата, содержащего по 100 мг метронидазола и миконазола, показал, что препарат имеет высокую клиническую (нивелирование жалоб в среднем на двух сроках мониторинга у 97,1% и объективных симптомов неспецифического воспаления влагалища у 94,9%, т. е. в среднем 96%) и микробиологическую (нормализация лактофлоры у 97,1%, оценка мазка по критериям Hay — Ison, соответствующая 1-й и 2-й степени, в среднем на двух сроках мониторинга у 97,8%, уменьшение порогового количества УПМ и грибов рода *Candida*, т. е. в среднем 97,4%) эффективность.

Благодарность

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

Acknowledgment

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

Литература

1. Олина А.А., Метелева Т.А. Современные возможности терапии больных с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(6):89–94. DOI: 10.17116/rosakush201616689-94.
2. Wang Z., Fu L., Xiong Z. et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2016;55(1):40–44. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.06.012.
3. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):1–4. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
4. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:26–32. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
5. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(1):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
6. Рищук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15:3:54–63. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-54-63.
7. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. М.: StatusPraesens; 2016.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. РМЖ. Мать и дитя. 2018;2:48–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33.
9. Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. Медицинский совет. 2015;11:80–83.
10. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(6):505–523. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
11. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
12. Провоторова Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(2):32–38. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
13. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
14. 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.
15. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 2006;24(1):67–74. DOI: 10.12691/ajap-2-5-1.

References

1. Olina A.A., Metelev T.A. Modern therapy capabilities for patients with non-specific vaginal infectious diseases. Russian Herald of Obstetrician-Gynecologist. 2016;16(6):89–94 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616689-94.
2. Wang Z., Fu L., Xiong Z. et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2016;55(1):40–44. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.06.012.
3. Ibrahimova D.M., Dobrohotova J.E. Approaches to treatment of bacterial vaginosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):1–4 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
4. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):26–32 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
5. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(1):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
6. Rishchuk S.V. Vaginal Dysbiosis: A New Look at the Problem. Gynecology, obstetrics and perinatology. 2016;15:3:54–63 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-54-63.
7. Bebneva T.N., Dobretsova T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. Non-specific vaginal infections in the practice of obstetrician-gynecologist. Newsletter. V.E. Radzinsky, A.M. Savicheva, eds. M.: StatusPraesens; 2016 (in Russ.).
8. Pestrikova T.Y., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;2(I):48–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33 (in Russ.)].
9. Murashko A.V., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. Medical council. 2015;11:80–83 (in Russ.).
10. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(6):505–523. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
11. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
12. Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogyl vaginal gel and Metrogyl plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2018;12(2):32–38 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
13. Dobrohotova J.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and myconazole in the correction of vaginal dysbiase. RMJ. Mother and child. 2018;1(1):82–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
14. 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.).
15. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 2006;24(1):67–74. DOI: 10.12691/ajap-2-5-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Боровиков Игорь Олегович — *д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.*
Куценко Ирина Игоревна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.*
Булгакова Вера Павловна — *аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-8388-8644.*
Рубинина Эдита Рубеновна — *аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-7599-2257.*
Горринг Хава Израиловна — *аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-4039-5700.*
Контактная информация: *Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *23.09.2020.*
Поступила **после рецензирования** *16.10.2020.*
Принята в печать *12.11.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Igor O. Borovikov — *Doct. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.*
Irina I. Kutsenko — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.*
Vera P. Bulgakova — *postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8388-8644.*
Edita R. Rubinina — *postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7599-2257.*
Khava I. Gorring — *postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4039-5700.*
Contact information: *Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *23.09.2020.*
Revised *16.10.2020*
Accepted *12.11.2020.*