DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-201-208

Лечение неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных с использованием комбинированных препаратов местного действия

Е.В. Шапошникова[1], М.И. Базина[1], М.М. Менцик[2], Е.В. Шагеева[2], Н.В. Жирова[1], Т.А. Шагеев[1]

[1]ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия
[2]КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-лабораторную эффективность использования комбинированного препарата (метронидазол 10 мг + клотримазол 20 мг (М+К) в 1 г геля) при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре.

Материал и методы: в исследование включено 105 беременных, находившихся в акушерском отделении патологии беременности. Основную группу составили 53 пациентки, получавшие лечение препаратом М+К в дозе 5 г (1 полный аппликатор) 2 р/сут в течение 5 дней. Пациентки группы сравнения (n=52) получали интравагинальные суппозитории (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней. Все беременные принимали перорально пробиотические штаммы лиофилизированных лактобактерий по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней. Первичными критериями оценки эффективности терапии были динамика жалоб, данных объективного осмотра *per speculum*, pH-метрии вагинальной жидкости, результатов микроскопического исследования влагалищных мазков. Вторичными критериями оценки явились: характер начала родовой деятельности, общая продолжительность и особенности течения родов, развитие признаков хориоамнионита и внутриамниотической инфекции плода, родового травматизма, состояние новорожденного по шкале Апгар, особенности течения послеродового периода.

Результаты исследования: после лечения отсутствие жалоб констатировали у 50 (94,3%) и 47 (90,4%) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно (p=0,45). Локальный дискомфорт в момент введения препарата отмечали 3 (5,7%) и 4 (7,7%) пациентки основной группы и группы сравнения соответственно (p=0,68). На высокую удовлетворенность от использования препарата указали 47 (88,7%) беременных основной группы. Нормализация числа лейкоцитов имела место у 49 (92,4%) пациенток основной группы и у 49 (94,2%) пациенток группы сравнения (в обоих случаях p<0,05 по сравнению с исходным уровнем). В основной группе выросло количество пациенток с умеренным и большим количеством грамположительных палочек — 29 (54,7%) (p<0,05). Группы не различались по способу родоразрешения, средней продолжительности родов и оценке состояния новорожденных. Гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде не выявлено ни в одной группе.

Заключение: в исследовании получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии с использованием комбинированного препарата М+К в форме вагинального геля при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, неспецифический вульвовагинит, местная терапия, метронидазол, клотримазол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Шапошникова Е.В., Базина М.И., Менцик М.М. и др. Лечение неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных с использованием комбинированных препаратов местного действия. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):201–208. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-201-208.*

Treatment for mixed non-specific vulvovaginitis in pregnant women using combined topical preparations

E.V. Shaposhnikova[1], M.I. Bazina[1], M.M. Mentsik[2], E.V. Shageeva[2], N.V. Zhirova[1], T.A. Shageev[1]

[1]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
[2]I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess clinical laboratory efficacy of a combined medication (metronidazole 10 mg + clotrimazole 20 mg in 1 g of gel, M + C) for mixed non-specific vulvovaginitis in the 3rd trimester of pregnancy.

Patients and Methods: this study enrolled 105 pregnant women admitted to the Obstetrical Department of Pregnancy Diseases. The study group included 53 women who received M + C (5 g, one full applicator) twice daily for five days. The comparison group included 52 women who received a vaginal suppository (metronidazole 500 mg + sodium miconazole 100 mg) twice daily for seven days. In addition, all women received peroral probiotic strains of lyophilized Lactobacilli (one capsule twice daily for seven days). Primary endpoints were changes in complaints, speculum exam findings, vaginal pH-metry, and vaginal smears. Secondary endpoints were the type of delivery beginning, overall duration and specificity of the delivery process, signs of chorioamnionitis, intraamniotic fetal infection, birth injury, Apgar score, and specificity of the postnatal period.

Results: 50 women of the study group (94.3%) and 47 women of the comparison group (90.4%) presented with no complaints after the treatment course (p=0.45). Local discomfort at the time of drug administration was reported in three women of the study group (5.7%) and four women of the comparison group (7.7%) (p=0.68). Forty-seven women of the study group (88.7%) reported being highly satisfied with M + C.

Normalization of WBC counts was seen in 49 women of the study group (92.4%) and 49 women of the comparison group (94.2%) ($p<0.05$ compared to baseline in both groups). The number of women with moderate and high gram-positive rod counts increased in the study group (n=29, 54.7%; $p<0.05$). No differences in delivery type, mean delivery time, and Apgar score were reported. No postnatal purulent septic complications were revealed in either group.
Conclusions: combined vaginal gel containing metronidazole 10 mg and clotrimazole 20 mg is highly effective for mixed non-specific vulvovaginitis in the 3rd trimester of pregnancy.
KEYWORDS: pregnancy, non-specific vulvovaginitis, topical treatment, vulvovaginitis, clotrimazole.
FOR CITATION: *Shaposhnikova E.V., Bazina M.I., Mentsik M.M. et al. Treatment for mixed non-specific vulvovaginitis in pregnant women using combined topical preparations. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):201–208 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-201-208.*

Введение

Накопленные к настоящему времени научные данные и клинические протоколы свидетельствуют о значимой роли инфекционных факторов в развитии ряда гестационных осложнений второй половины беременности и реализации послеродовых гнойно-септических заболеваний [1]. Восходящий путь проникновения микроорганизмов в плодные оболочки и амниотическую полость из нижних отделов генитального тракта рассматривается как один из факторов, способствующих преждевременному разрыву плодных оболочек и запуску преждевременных родов [2]. Преждевременные роды являются полиэтиологичным событием. Инфекционные причины, такие как бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), гонорея, хламидиоз, трихомониаз, а также инфекции, вызываемые стрептококком группы В, очень значимы в патогенезе развития, хотя и относятся к потенциально модифицируемым факторам риска с возможностью их своевременной диагностики, медикаментозного воздействия на данный этиологический фактор с целью улучшения перинатальных исходов [3].

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей у женщин репродуктивного возраста, являются: микроскопическое исследование нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов, полученных из верхней трети боковых сводов влагалища, pH-метрия влагалищного отделяемого, а также использование полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [4]. Однако ввиду частого бессимптомного или малосимптомного течения инфекций нижнего отдела генитального тракта возможность своевременного выявления заболевания ограничена. Чаще всего инфекционные агенты обнаруживаются при появлении клинических симптомов либо при обращении пациентки к акушеру-гинекологу с жалобами на патологические выделения из половых путей. Алгоритм обследования при беременности подразумевает рутинное микроскопическое исследование влагалищных мазков в I и III триместрах при нормально протекающей беременности и внепланово при наличии клинической симптоматики [5].

Особенность ведения беременных с нарушением влагалищного биотопа на современном этапе подразумевает, что чаще встречаются заболевания, имеющие смешанную этиологию, вызванные одновременным наличием у пациентки сочетания двух и более групп микроорганизмов в виде микст- и коинфекций, ассоциированных с условно-патогенными бактериями (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, транзиторная флора), грибами рода *Candida*, инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), вирусами, причем их сочетание может быть разнообразным, создавая определенные трудности в диагностике и выборе адекватной терапии инфекции [6]. К наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта во время беременности относят различные сочетания неспецифических микст-инфекций: БВ, ВВК и аэробного вульвовагинита [2, 4, 7]. Показаниями к лечению ВВК и БВ являются наличие клинических проявлений при лабораторно подтвержденном диагнозе, а также бессимптомное носительство у женщин во время беременности, подтвержденное обнаружением возбудителей в ходе лабораторных исследований [4]. В настоящее время отдают предпочтение использованию топических форм препаратов для лечения неосложненной смешанной генитальной инфекции во время беременности, что обеспечивает возможность создания высоких концентраций лекарственного препарата на поверхности слизистой оболочки при низкой системной токсичности [1, 4]. Выбор препарата для лечения таких пациенток должен быть обусловлен не только возможностью воздействия на все этиологически значимые микроорганизмы с учетом лабораторного подтверждения возбудителя, но и определением соотношения польза/риск для пациентки/плода [8, 9].

С учетом вышеизложенного наше внимание привлек комбинированный препарат, сочетающий в своем составе основные компоненты (10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола в 1 г препарата), взаимно дополняющие друг друга [10, 11]. Интравагинальный путь введения обеспечивает низкие концентрацию в сыворотке крови и риск системных побочных эффектов [12] при локальном попадании препарата в очаг инфекционного процесса; это становится возможным благодаря двухразовой аппликации, что создает и поддерживает стабильную концентрацию клотримазола в вагинальном секрете в течение 48–72 ч. Препарат имеет гелевую форму, что обеспечивает стабильность в процессе хранения и однородность лекарственной формы, а текучесть и пластическая вязкость определяют скорость высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, повышая биоадгезивные свойства: лучшее перемешивание с влагалищным секретом и равномерное распределение по слизистой оболочке влагалища [13]. Данные литературы свидетельствуют о том, что относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности одноразовой дозы влагалищных таблеток метронидазола (500 мг), чем обусловлен высокий терапевтический эффект при применении низких концентраций лекарственного препарата [14].

Цель исследования: изучить клинико-лабораторную эффективность использования комбинированного препарата (метронидазол 10 мг + клотримазол 20 мг в 1 г геля) при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре.

Материал и методы

Проведено проспективное неконтролируемое открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Под наблюдением было 105 беременных, находившихся на этапе дородовой госпитализации в акушерском отделении патологии беременности родильного дома КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». Из них случайным распределением в основную группу вошли 53 пациентки, в группу сравнения — 52 беременные. Набор пациенток осуществлялся с августа 2020 г. по апрель 2021 г.

Критерии включения: срок гестации — III триместр беременности (от 37^{0-6} до 39^{0-2} недель на момент начала лечения); наличие/отсутствие клинических проявлений при лабораторно подтвержденном диагнозе БВ или ВВК; отсутствие тяжелых экстрагенитальных заболеваний или гестационных осложнений, требующих экстренного родоразрешения; информированное добровольное согласие пациентки на проведение лечебных мероприятий с соблюдением четкого приема препарата (согласно инструкции к лекарственному средству).

Критерии невключения: I и II триместры беременности, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, использование системной или топической антибиотикотерапии в течение 1 мес. перед исследованием, выявленные ИППП, острый воспалительный процесс другой локализации в момент в течение 30 дней до проводимого исследования.

Пациентки основной группы (n=53) получали лечение препаратом Метрогил®Плюс, содержащим 10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола в 1 г геля (М+К) в течение 5 дней. Лекарственное средство беременные вводили интравагинально, самостоятельно с помощью индивидуальных одноразовых аппликаторов, согласно инструкции к использованию лекарственного препарата (рекомендуемая доза составила 5 г (1 полный аппликатор) 2 р/сут — утром и вечером). Пациенткам группы сравнения (n=52) проведен курс лечения с использованием интравагинальных суппозиториев (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) по 1 суппозиторию 2 р/сут — утром и вечером в течение 7 дней. Для восстановления состояния нормоценоза влагалища все беременные получали перорально пробиотические штаммы лиофилизированных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® и *Lactobacillus reuteri* RC-14® по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней.

У всех пациенток проводили оценку антропометрических данных, акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза. Диагноз БВ и ВВК подтверждали наличием жалоб (обильные патологические выделения из половых путей, зуд и жжение в области наружных половых органов, дискомфорт, дизурические расстройства, неприятный запах), данными объективного осмотра *per speculum* (гиперемия, отек слизистой влагалища, патологические выделения (бели)), pH-метрии вагинальной жидкости, микроскопического исследования влагалищных мазков (увеличение 1000) и после лечения. Для дифференциально-диагностической окраски микроорганизмов отделяемого влагалища и шейки матки по Граму использовали «Диахим-набор», НПФ «Арбис +». Указанные исследования проводили до и после лечения.

Первичными критериями оценки эффективности проведенной терапии были: динамика жалоб, данных объективного осмотра *per speculum*, pH-метрии вагинальной жидкости, микроскопического исследования влагалищных мазков, наличие побочных эффектов (локальный дискомфорт / боль при введении, кровянистые выделения из половых путей) на протяжении всего периода наблюдения и удовлетворенность при использовании препаратов. Вторичными критериями явились: характер начала родовой деятельности, общая продолжительность и особенности течения родов (влагалищные/оперативные), развитие признаков хориоамнионита и внутриамниотической инфекции плода, родового травматизма (разрыв шейки матки, влагалища), состояние новорожденного на 1-й и 5-й минуте после рождения по шкале Апгар, особенности течения послеродового периода.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. При анализе количественных признаков проводили проверку на нормальность распределения, вычисляли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для условно количественных (порядковых) признаков вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3). При оценке качественных показателей вычисляли фактические и относительные частоты наблюдений (абс., %). Изучение взаимосвязи между парами качественных признаков проводили путем анализа парных таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования

Средний возраст беременных основной группы составил 29,5±5,5 года, группы сравнения — 30,4±5,6 года (p=0,81), срок беременности пациенток при включении в исследование — 37,7±0,6 нед. и 38,1±0,5 нед. (p=0,52) соответственно.

Статистически значимых различий в группах сравнения по возрасту, образованию, социальному статусу, семейному положению, акушерско-гинекологическому анамнезу, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям и массо-ростовым показателям не было (табл. 1).

Так, в обеих группах преобладали женщины с предстоящими повторными родами и имеющие в анамнезе прерывание беременности путем проведения артифициального аборта. В структуре экстрагенитальных заболеваний у обследованных с наибольшей частотой наблюдались заболевания органов кровообращения, нарушения углеводного обмена и манифестный или субклинический гипотиреоз, ожирение, а также заболевания почек и мочевыделительной системы (см. табл. 1). Наличие у пациенток обеих групп анамнеза, отягощенного экстрагенитальными заболеваниями, являлось показанием к дородовой госпитализации в акушерский стационар с целью родоразрешения в сроке до 38–39 нед. [1, 15]. Среди осложнений настоящей беременности в группах регистрировали хроническую плацентарную недостаточность, нарушение количества околоплодных вод, угрозу прерывания беременности, анемию легкой степени (см. табл. 1).

Воспалительные заболевания генитального тракта в анамнезе и выявленные в I и II триместрах настоящей беременности имели место у 25 (47,2%) и 23 (43,4%) пациенток основной группы у 23 (44,2%) и 20 (38,5%) женщин группы сравнения. По-видимому, реализация воспалительного процесса в поздние сроки беременности у пациенток обеих групп обусловлена не только физио-

Таблица 1. Клинико-социальная характеристика беременных
Table 1. Clinical social characteristics of pregnant women

Характеристика Parameter	**Основная группа** Study group	**Группа сравнения** Comparison group	**p (критерий χ^2 Пирсона)** p (Pearson's chi-squared test)
Образование: / Education:			
высшее / higher	32 (60,4%)	36 (69,2%)	0,34
среднее и среднее специальное / (specialized) secondary	16 (30,2%)	14 (26,9%)	0,71
другое (в процессе обучения) / other (studying)	5 (9,4%)	2 (3,9%)	0,25
Социальный статус: / Social status:			
работающая / employed	43 (81,1%)	36 (69,2%)	0,16
домохозяйка / housewife	10 (18,9%)	16 (30,8%)	0,16
Семейное положение: / Marital status:			
в браке / married	35 (66,0%)	39 (75,0%)	0,32
в гражданском союзе / common-law partners	18 (34,0%)	13 (25%)	0,32
Менструальная функция: / Menses:			
нерегулярные месячные / irregular	5 (9,4%)	6 (11,5%)	0,46
другие нарушения / other menstrual disorders	4 (7,6%)	2 (3,9%)	0,70
Аборты в анамнезе / Prior abortions	17 (32,1%)	21 (40,4%)	0,38
Повторнородящие / Multiparous	30 (56,6%)	32 (61,5%)	0,61
Гинекологические заболевания в анамнезе (ВЗОМТ, вагинит) Prior gynecological disorders (PID, vaginitis)	25 (47,2%)	23 (44,2%)	0,76
Осложнения настоящей беременности: / Complications of current pregnancy:			
угроза прерывания в I и II триместрах / threatened miscarriage in the 1st & 2nd trimesters	19 (35,9%)	16 (30,8%)	0,58
анемия легкой степени / mild anemia	23 (43,4%)	18 (34,6%)	0,36
хроническая плацентарная недостаточность / placental insufficiency	12 (22,6%)	8 (15,4%)	0,34
много/маловодие / hydramnios/oligohydramnios	11 (20,8%)	13 (25,0%)	0,61
Экстрагенитальные заболевания: / Extragenital disorders:			
ожирение (ИМТ≥30 кг/м²) / obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)	18 (30,4%)	16 (30,8%)	0,73
гестационный сахарный диабет / gestational diabetes	16 (30,2%)	13 (25,0%)	0,55
сахарный диабет 1 типа / type 1 diabetes	3 (5,7%)	2 (3,9%)	0,66
гипотиреоз / hypothyroidism	9 (16,9%)	7 (13,5%)	0,62
заболевания органов кровообращения / cardiovascular disorders	23 (43,4%)	19 (36,5%)	0,47
патология почек и мочевыделительной системы / kidney and urinary disorders	8 (15,1%)	6 (11,5%)	0,59

Примечание. *ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза, ИМТ — индекс массы тела.*

Note: *PID — pelvic inflammatory disease, BMI — body mass index.*

логическими изменениями в III триместре (гормональный фон и pH среды влагалища), но и склонностью к рецидивированию, что способствует повышению частоты возникновения неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных.

Диагноз неспецифического вульвовагинита смешанной этиологии был поставлен у всех беременных (критерий формирования выборки). Основными жалобами пациенток основной группы и группы сравнения были: обильные выделения из половых путей — у 44 (83,0%) и 37 (71,2%) пациенток соответственно (p=0,15), неприятный запах — у 25 (47,2%) и 34 (65,4%) пациенток соответственно (p=0,06), зуд и жжение в области наружных половых органов — в 38 (71,7%) и 28 (53,9%) наблюдениях соответственно (p=0,06). При микроскопическом исследовании вагинальных мазков у пациенток обеих групп до лечения было выявлено повышенное количество лейкоцитов, мелких грамвариабельных и грамотрицательных кокков, наличие ключевых клеток, дрожжевых клеток или псевдомицелия при одновременном выявлении единичных грамположительных палочек (табл. 2).

Основным критерием оценки эффективности проведенной терапии являлась частота достижения общего терапевтического эффекта, определяемого по суммарному критерию клинической (субъективное купирование симптомов) и лабораторной (нормализация лабораторных критериев) излеченности у пациенток групп сравнения. Установлено, что после окончания курса терапии пациентки обеих групп отмечали улучшение состояния: уменьшение количества выделений, выраженности локальных проявлений в виде зуда и жжения. Так, отсутствие жалоб было диагностировано у 50 (94,3%) (p<0,05) и 47 (90,4%) (p<0,05) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно при отсутствии статистической значимости различий между группами (p=0,45). Патологических симптомов поражения вульвы, шейки и влагалища при исследовании в зеркалах у пациенток исследуемых групп обнаружено не было. Побочные эффекты встречались редко и проявлялись локальным дискомфортом в момент введения препарата у 3 (5,7%) и у 4 (7,7%) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно (p=0,68). Случаев болевого синдрома, кровянистых выделений из половых путей в течение всего времени проведения терапии у беременных обеих групп не выявлено. Удовлетворенность от использования препарата и удобство применения в условиях стационара (благодаря наличию одноразовых аппликаторов для введения препарата) отметили 47 (88,7%) беременных основной группы.

Таблица 2. Показатели лабораторной эффективности в динамике
Table 2. Pattern of changes in laboratory efficacy parameters

Характеристика / Parameter	**Основная группа** / Study group		**Группа сравнения** / Comparison group		**p (критерий χ^2 Пирсона)** p (Pearson's chi-squared test)
	До лечения *Before treatment*	***После лечения*** *After treatment*	***До лечения*** *Before treatment*	***После лечения*** *After treatment*	
Лейкоциты >20 в п/зр / WBC >20 per VoF	45 (84,9%)	4 (7,6%)*	39 (75,0%)	3 (5,8%)*	0,71
Gardnerella vaginalis	16 (30,2%)	3 (5,7%)*	23 (44,2%)	3 (5,8%)*	0,98
Candida albicans (>10^4)	26 (49,1%)	–	32 (61,5%)	–	
Грам(+/-) кокки в п/зр: / Gram pos/neg cocci, per VoF					
единичные / single (1–10)	3 (5,7%)	17 (32,1%)*	4 (7,7%)	23 (44,2%)*	0,20
умеренное количество / moderate (11–100)	15 (28,3%)	29 (54,7%)*	12 (23,1%)	22 (42,3%)*	0,20
большое количество / high (>100)	35 (66,0%)	7 (13,2%)*	36 (69,2%)	7 (13,5%)*	0,97
Грам(+) палочки, в п/зр: Gram-pos rods, per VoF					
единичные / single (1–10)	33 (62,3%)	24 (45,3%)	25 (48,1%)	17 (32,7%)	0,12
умеренное количество / moderate (11–100)	20 (37,7%)	19 (35,8%)	27 (51,9%)	26 (50,0%)	0,14
большое количество / high (>100)	–	10 (18,9%)*	–	9 (17,3%)*	0,84
pH >4,5	49 (92,5%)	4 (7,6%)*	47 (90,4%)	3 (5,8%)*	0,71

Примечание. * — *статистическая значимость различий в группе до и после лечения (χ^2<0,001, p<0,05).*

Note: *, *significant differences in the group before and after treatment (χ^2<0,001, p<0,05).*

Таблица 3. Характеристика исхода родов
Table 3. Delivery outcomes

Вид родоразрешения Type of delivery	**Основная группа** Study group	**Группа сравнения** Comparison group	**p (критерий χ^2 Пирсона)** p (Pearson's chi-squared test)
Влагалищное родоразрешение, из них: / Vaginal delivery:	42 (79,2%)	43 (82,7%)	0,65
спонтанное начало родовой деятельности / spontaneous vaginal delivery	29 (69,1%)	34 (79,1%)	0,29
индуцированные роды / labor induction	13 (30,9%)	9 (20,9%)	0,29
быстрые, стремительные роды / precipitous (rapid) labor	6 (14,3%)	5 (11,6%)	0,72
травмы родового канала (разрыв шейки матки, влагалища) injuries to the birth canal (cervical and vaginal tears)	4 (9,5%)	4 (9,3%)	0,97
Родоразрешение путем операции кесарева сечения, из них: / C-section:	11 (20,8%)	9 (17,3%)	0,65
плановое / planned	8 (72,7%)	8 (88,9%)	0,37
экстренное / emergency	3 (27,3%)	1 (11,1%)	0,37

Оценка микроскопии (см. табл. 2) после проведенной терапии показала, что количество пациенток с нормальным числом лейкоцитов (лабораторный критерий излеченности) в основной группе стало 49 (92,4%), в группе сравнения — также 49 (94,2%), что было статистически значимо (p<0,05) больше, чем исходно в обеих группах, при отсутствии статистически значимой разницы между группами (p=0,71). У пациенток обеих групп не отмечено случаев диагностирования условных патогенов в клинически значимом титре (*Candida albicans* (более 10^4)), присутствие *Gardnerella vaginalis* констатировали у 3 (5,7%) пациенток основной группы и у 3 (5,8%) — группы сравнения (p=0,98). Использование препарата М+К в течение 5 дней способствовало уменьшению концентрации мелких грамвариабельных и грамотрицательных кокков в сторону преобладания пациенток с единичным (1–10 в п/зр) и умеренным (11–100 п/зр) количеством микроорганизмов при достоверном увеличении количества пациенток с умеренным и большим количеством грамположительных палочек (см. табл. 2), что доказывает отсутствие влияния препарата на лактобациллярную флору. В условиях нормализации показателей влагалищного биотопа pH влагалищной жидкости более 4,5 регистрировали в единичных случаях (см. табл. 2).

Анализ течения родов (табл. 3) показал, что влагалищное родоразрешение имело место у 42 (79,2%) пациенток основной группы и у 43 (82,7%) — группы сравнения, причем в подавляющем большинстве случаев наблюдалось самостоятельное начало родовой деятельности.

Средняя продолжительность родов в основной группе составила 372,5±120,9 мин, в группе сравнения — 431,3±130,2 мин (p=0,74). Быстрые роды диагностированы у 6 (14,3%) пациенток основной группы и у 5 (11,6%) пациенток группы сравнения (p=0,72). Продолжительность родов более 24 ч не наблюдалась ни в одной группе. Группы были сопоставимы по частоте выполнения операции кесарева сечения, причем в обеих группах оно, как правило, имело плановый характер (см. табл. 3). Масса тела новорожденных у матерей основной группы и группы сравнения была 3390,9±380,9 г и 3557,4±414,4 г соответственно (p=0,77). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 8 (8; 9) баллов, на 5-й минуте — 9 (8; 9) баллов в основной группе и 8 (7; 9) и 9 (8; 9) баллов в группе сравнения соответственно (p=0,93). Рождение детей с признаками реализации внутриамниотической инфекции в исследованных группах не отмечено. Гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде не выявлено ни в одной группе.

Обсуждение

Резолюция мультидисциплинарной встречи экспертов на тему «Диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций сегодня. Реальная клиническая практика» рекомендует к использованию в работе акушера-гинеколога современных комбинированных топических лекарственных препаратов, имеющих в своем составе препараты из группы имидазолов (метронидазол, обладающий активностью в отношении простейших, факультативных анаэробов) и из группы азолов, с доказанной безопасностью и эффективностью в отношении кандидозной инфекции [16].

Наиболее изученной в настоящее время комбинацией лекарственных препаратов при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин как на прегравидарном этапе, так и во время беременности является сочетание метронидазола и миконазола, обладающее антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием. Исследования показывают высокую эффективность различных схем дозирования препаратов. Так, оценка эффективности и переносимости лекарственного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, при лечении в течение 7 дней БВ и ВВК у беременных во II триместре выявила высокую терапевтическую эффективность в группе беременных с БВ — 96% (48/51) и в группе с ВВК — 94,2% (65/71) [17]. Аналогичный эффект был получен при использовании 500 мг метронидазола + 100 мг миконазола [18]. Положительный эффект при оценке субъективных и лабораторных показателей у пациенток с БВ на фоне лечения через 14 дней после проведенной терапии был достигнут в виде нормализации клинической и микроскопической картины в 92% в 94,2% случаев соответственно на фоне хорошей переносимости лекарственного препарата. Полученные собственные результаты показывают сопоставимую эффективность проведенной терапии по критерию клинической и лабораторной излеченности в 90,4% и 88,5% случаев соответственно у пациенток группы сравнения, но несколько превышают показатели, полученные ранее E. Ozyurt et al. [19], при которых общий микробиологический уровень излечения смешанных инфекций составил 86% (из них 93% — трихомониаз + БВ и 73% — БВ + ВВК).

Исследования с использованием топических препаратов для лечения вульвовагинальных инфекций смешанной этиологии на гелевой основе с содержанием 10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола в 1 г геля показали высокую биодоступность вагинального геля по сравнению с вагинальными таблетками [20]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата М+К *in vitro* в отношении ключевых микроорганизмов, вызывающих БВ (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и ВВК (*C. albicans* и *C. glabrata*) при отсутствии влияния на основные виды лактобацилл — *L. iners* и *L. crispatus* [21].

Исследование с включением 200 беременных женщин с вагинальными инфекциями неспецифической этиологии, получивших лечение вагинальным гелем (М+К), в сравнении с пациентками (n=100), которых лечили вагинальными таблетками (метронидазол 100 мг + миконазола нитрат 100 мг), продемонстрировало высокую клинико-лабораторную эффективность двухэтапной терапии неспецифических вагинальных инфекций в сравниваемых группах по окончании курса лечения (100% в обеих группах) и спустя 1 мес. наблюдения (99,0% против 94,0% соответственно, $p>0,1$), при сохранении высокой клинико-лабораторной эффективности через 2 мес. у беременных основной группы — 98,0% против 90,0% в группе контроля ($p<0,05$), с более низкой частотой осложнений беременности (8,0% против 20,0%, $p<0,05$), родов и послеродового периода (18,0% против 37,0%, $p<0,01$) соответственно [10]. Полученные нами данные выявили сопоставимую эффективность препарата М+К при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в конце III триместра по частоте достижения клинической и лабораторной излеченности у 94,3% и 86,8% пациенток основной группы. Другое пилотное исследование показало высокую эффективность при использовании вагинального геля (М+К) у беременных с ВВК и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 во II триместре беременности по критерию терапевтической излеченности у 96,9% (31/32) пациенток с частотой рецидивов в 37–39 нед. 9,4% (3/32) случаев [22].

Заключение

Использование эффективных схем лечения с возможностью воздействия на все этиологические значимые патогены — основной принцип ведения пациенток с воспалительными заболеваниями генитального тракта смешанной этиологии. Выбор препарата для лечения неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре должен быть обусловлен не только включением лекарственного средства в действующие клинические рекомендации и отсутствием противопоказаний, но и высокой эффективностью и низкой токсичностью при ограниченном времени для проведения терапии. Интравагинальный путь введения является предпочтительным, а использование комбинированных форм на гелевой основе поддерживает однородность лекарственной формы и равномерное распределение по слизистой оболочке влагалища, обеспечивая биодоступность и общий терапевтический эффект. Полученные данные показали высокую эффективность проведенной терапии с использованием комбинированного препарата М+К в форме вагинального геля при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре по частоте достижения клинической и лабораторной излеченности у 94,3% и 86,8% пациенток ($p<0,05$), при редком выявлении побочных эффектов в виде локального дискомфорта в момент введения препарата у 5,7% и высокой удовлетворенности от использования препарата у 88,7% беременных.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Юник Фармасьютикал Лабораториз» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Unique Pharmaceutical Laboratories for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др., ред. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Romero R., Miranda J., Chaemsaithong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
3. Goldenberg R.L. Gravett M.G., Iams J. et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):113–118. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.865.

4. Федеральные клинические рекомендации РОАГ. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019.
5. Федеральные клинические рекомендации РОАГ. Нормальная беременность. М.; 2019.
6. Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015;2(25):42–49.
7. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
8. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
9. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020;4:190–194. DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
10. Кравченко Е.Н., Охлопков В.А., Набока М.В. и др. Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем. Доктор.Ру. 2017;7(136):15–20.
11. 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.
12. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Доктор.Ру. 2019;4(159):40–44.
13. Анурова М.Н., Дрыгина А.А., Бахрушина Е.О. Изучение современных требований к разработке и стандартизации вагинальных гелей. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(10):334–336.
14. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. Медицинский совет. 2014;17:128–133. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133.
15. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. М.; 2014.
16. Аполихина И.А., Гомберг М.А., Савичева А.М. др. Резолюция мультидисциплинарной встречи экспертов на тему «Диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций сегодня. Реальная клиническая практика». Акушерство и гинекология. 2020;6:159–160. DOI: 10.18565/aig.2020.6.159-160.
17. Бицадзе В.О., Радецкая Л.С. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. Гинекология. 2016;18(6):56–60. DOI: 10.26442/2079- 5696_18.6.56-60.
18. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:82–87. DOI: 10.32364/2618-8430- 2018-1-1-82-87.
19. Ozyurt E., Toykuliyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292 (01) 00388-5.
20. Sobel J., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:1283–1289. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.041.
21. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В. In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола. Доктор.Ру. 2019;7(162):41–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68.
22. Кравченко Е.Н., Демченко С.Г., Шиковец В.В. др Опыт применения препарата Метрогил Плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Доктор.Ру. 2021;20(1):68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-68-72.

References

1. Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. Obstetrics: the national guide. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
2. Romero R., Miranda J., Chaemsaithong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
3. Goldenberg R.L. Gravett M.G., Iams J. et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):113–118. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.865.
4. Federal clinical recommendations of the ROAG. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. M.; 2019 (in Russ.).
5. Federal clinical recommendations of the ROAG. Normal pregnancy. M.; 2019 (in Russ.).
6. Aleev I.A. Puzzle of combined vaginal infections: a new look. StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility. 2015;2(25):42–49 (in Russ.).
7. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):6–14 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
8. Bebneva T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):49–56 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
9. Katkova N.Yu., Guseva O.N., Kachalina O.V. et al. Treatment for vaginitis in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2020;4:190–194 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
10. Kravchenko E.N., Okhlopkov V.A., Naboka M.V. et al. Vaginal Infections: Treatment with a New Gel Medication. Doctor.Ru. 2017;7(136):15–20 (in Russ.).
11. Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent forms of vaginal biocenosis disorders. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2018;12(2):32–38 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
12. Tikhomirov A.L. Bacterial vaginosis. Doctor.Ru. 2019;4(159):40–44 (in Russ.).
13. Anurova M.N., Drygina A.A., Bakhrushina E.O. Study of modern requirements for development and standardization of vaginal gels. Health and Education Millennium. 2017;19(10):334–336 (in Russ.).
14. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. New concepts of microbial biological environment and treatment options. Medical Council. 2014;17:128–133 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133.
15. Gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. M.; 2014 (in Russ.).
16. Apolichina I.A., Gomberg M.A., Savicheva A.M. Resolution of multidisciplinary expert meeting on "Diagnosis and treatment of vulvovaginal infections today. Real clinical practice". Obstetrics and Gynecology. 2020;6:159–160 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.6.159-160.
17. Bitsadze V.O., Radetskaya L.S. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. Gynecology. 2016;18(6):56–60 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079- 5696_18.6.56-60.
18. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):82–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430- 2018-1-1-82-87.
19. Ozyurt E., Toykuliyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292 (01) 00388-5.
20. Sobel J., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:1283–1289. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.041.
21. Savicheva A.M., Shipitsyna E.V., Spasibova E.V. In vitro Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole. Doctor.Ru. 2019;7(162):65–68 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68.
22. Kravchenko E.N., Demchenko S.G., Shikovets V.V. et al. Experience with Using Metrogyl Plus in Pregnant Women with Vulvovaginal Candidiasis and the New Coronavirus Infection COVID-19. Doctor.Ru. 2021;20(1)68–72 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-68-72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Базина Марина Ивановна — *д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1971-632X.*

Менцик Марина Мубаракзяновна — *заместитель главного врача по акушерству и гинекологии КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.*

Шагеева Елена Владимировна — *заведующая акушерским отделением патологии беременности КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.*

Жирова Наталья Владимировна — *к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института после-*

дипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9501-8179.

Шагеев Тимур Анварьевич *— к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2799-2022.*

Контактная информация: *Шапошникова Екатерина Викторовна, e-mail: catrinaek@yandex.ru.*

Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*

Конфликт интересов *отсутствует.*

Статья поступила *08.07.2021.*

Поступила **после рецензирования** *04.08.2021.*

Принята в печать *27.08.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:

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

Marina I. Bazina *— D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1971-632X.*

Marina M. Mentsik *— Deputy Head Doctor for Obstetrics & Gynecology, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.*

Irina V. Shageeva *— Head of the the Obstetrical Department of Pregnancy Diseases, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.*

Natalya V. Zhirova *— C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9501-8179.*

Timur A. Shageev *— C. Sc. (Med.), assistant of of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2799-2022.*

Contact information: *Ekaterina V. Shaposhnikova, e-mail: catrinaek@yandex.ru.*

Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*

There is no **conflict of interests**.

Received *08.07.2021.*

Revised *04.08.2021.*

Accepted *27.08.2021.*