

Современные возможности патогенетической терапии вагинальных инфекций при беременности

А.А. Балушкина✉, ORCID: 0000-0002-6342-6434, e-mail: ann.balushkina@gmail.com

В.Л. Тютюнник, ORCID: 0000-0002-5830-5099, e-mail: tioutiunnik@mail.ru

Н.Е. Кан, ORCID: 0000-0001-5087-5946, e-mail: kan-med@mail.ru

Д.Н. Кокоева, ORCID: 0000-0003-3937-5283, e-mail: dikokoeva@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Вагинальные инфекции занимают важное место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Самыми распространенными причинами вагинитов являются бактериальный вагиноз, трихомониаз и кандидозный вульвовагинит. Зарубежные и отечественные исследования свидетельствуют о высокой частоте неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов при данной патологии, такие как преждевременное прерывание беременности, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, хориоамнионит, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания и другие осложнения. В группу высокого риска развития вышеуказанных осложнений следует относить пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Выявляемые у них смешанные вагинальные инфекции требуют проведения санации родовых путей и элиминации возможных возбудителей в краткие сроки. В связи с этим своевременно проведенная диагностика и рациональная терапия вагинальной инфекции позволяют снизить частоту осложнений беременности, родов, послеродового периода, неонатальной заболеваемости.

Ключевые слова: вагинальная инфекция, бактериальный вагиноз, беременность, местная терапия, метронидазол, миконазол

Для цитирования: Балушкина А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Кокоева Д.Н. Современные возможности патогенетической терапии вагинальных инфекций при беременности. *Медицинский совет*. 2019;(13):74-79. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-74-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features pathogenetic therapy of vaginal infections during pregnancy

Anna A. Balushkina✉, ORCID: 0000-0002-6342-6434, e-mail: ann.balushkina@gmail.com

Victor L. Tyutyunnik, ORCID: 0000-0002-5830-5099, e-mail: tioutiunnik@mail.ru

Natal'ya E. Kan, ORCID: 0000-0001-5087-5946, e-mail: kan-med@mail.ru

Diana N. Kokoeva, ORCID: 0000-0003-3937-5283, e-mail: dikokoeva@mail.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Vaginal infections occupy an important place in the structure of obstetric-gynecological morbidity. Bacterial vaginosis, trichomoniasis and vulvovaginal candidiasis are the most common infectious causes of vaginitis. Foreign and domestic studies indicate a high frequency of adverse obstetric and neonatal outcomes with this pathology: premature termination of pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation, chorioamnionitis, postpartum suppurative inflammatory diseases and other complications. Patients with ischemic-cervical insufficiency should be assigned to the group at high risk of developing the above complications. The mixed vaginal infections detected in them require the rehabilitation of the birth canal and the elimination of possible pathogens in a short time. In this regard, timely diagnosis and rational treatment of vaginal infection will reduce the frequency of complications of pregnancy, childbirth, the postpartum period, and neonatal morbidity.

Keywords: vaginal infection, bacterial vaginosis, pregnancy, local therapy

For citation: Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kokoeva D.N. Features pathogenetic therapy of vaginal infections during pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):74-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-74-79.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания женских половых органов, вызываемые различными возбудителями, специфической или неспецифической флорой, являются важной медицинской и социальной проблемой в практическом акушерстве и гинекологии [1–3].

Актуальность данной проблемы очевидна. Вагинальные инфекции (ВИ) характеризуются высокой распространенностью среди всех воспалительных заболеваний женских половых органов. Не вызывает сомнений их неблагоприятное влияние на течение и исходы беременности. В настоящее время внедрение в клиническую практику современных методов профилактики, диагностики и лече-

ния ВИ значительно не снижает ее частоту, которая продолжает оставаться на прежнем уровне – около 35–67% [4, 5].

Нарушение количественных соотношений в микробиоценозе влагалища приводит к развитию клинических проявлений ВИ, которые протекают в латентной форме, что осложняет своевременную диагностику и лечение. Отсутствие выраженной клинической симптоматики, болевого синдрома, торпидное течение ВИ часто приводят к хронизации процесса и развитию осложнений.

В период беременности этиологическим фактором ВИ чаще всего выступают следующие микроорганизмы: *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и др. Более чем в 10% случаев заболевание вызывает ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов. В клинической практике наиболее часто диагностируются бактериальный вагиноз (БВ) (20–45% случаев), кандидозный вульвовагинит (КВ) (20–25% случаев) и трихомониаз (10–15% случаев) [6–8]. К группе риска по развитию ВИ относят пациенток, в анамнезе которых присутствуют перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения менструального цикла, фоновые заболевания шейки матки, длительное использование внутриматочных контрацептивов, а также пациенток, нерационально применявших антибактериальные препараты.

Во время беременности до 65% женщин сталкиваются с проблемой ВИ. У 5–10% из них наблюдаются рецидивирующий БВ или КВ [1, 6]. У беременных группы высокого перинатального риска в 55% случаев отмечается развитие воспалительных заболеваний и дисбиоза влагалища, при этом преобладают БВ, КВ и микст-инфекции [7, 8].

По данным литературы, ВИ, вызванные сочетанным воздействием двух и более патогенных факторов, встречаются у 30% пациенток. Наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение заболевания. Неадекватная терапия, рецидивы заболевания и реинфицирование особенно опасны в период гестации. А полный отказ от лечения урогенитальной инфекции во время беременности приводит к ее персистенции, увеличению рисков осложнений, присоединению суперинфекций [4, 8]. Таким образом, в течение беременности для своевременного выявления ВИ рекомендуется проводить динамический бактериологический и вирусологический контроль и микроскопию мазков.

По данным различных авторов, при ВИ и дисбиозе влагалища выявлена высокая частота (более 40%) задержки роста плода, хориоамнионита и внутриутробной инфекции, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений (в 3,5–5,8 раза чаще) [1, 3, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о влиянии БВ на течение беременности, а именно инфицируются плодные оболочки, околоплодные воды и плацента. При БВ в 2–4 раза чаще отмечают угрозу прерывания беременности, самопроизвольный выкидыш, хроническую внутриутробную гипоксию и внутриутробное инфицирование плода, хориоамнионит, преждевременное излитие около-

плодных вод, рождение детей с низкой массой тела и развитие послеродового эндометрита [5, 9, 10].

Наличие КВ во время беременности создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани. Это происходит из-за сочетания кандидозной инфекции с бактериальной условно-патогенной микрофлорой, которая обладает высокой ферментативной и литической активностью. Учитывая данную особенность КВ, необходимо проводить своевременную адекватную диагностику и выбирать грамотную терапию, направленную на профилактику осложнений гестации и эрадикацию патологической флоры.

По данным отечественных авторов [8, 11], первичное нарушение микробиоценоза влагалища у беременных приводит к цервициту с последующим воспалением плодных оболочек и развитием инфекции околоплодных вод. Это следует иметь в виду при истмико-цервикальной недостаточности. У таких пациенток необходимо своевременно провести санацию влагалища перед наложением швов или введением акушерского пессария, а в дальнейшем продолжить профилактику ВИ. Чаще всего в данной ситуации встречается микст-инфекция, требующая лечения комбинированными противомикробными препаратами.

В послеродовом периоде наблюдается увеличение воспалительных заболеваний среди пациенток с ВИ, при этом качественное соотношение микроорганизмов в полости матки соответствует измененной флоре влагалища [3, 12].

Как известно, нормальная вагинальная флора состоит из аэробных и анаэробных бактерий. Преобладающими микроорганизмами являются виды *Lactobacillus*, на долю которых приходится более 95% от всех присутствующих бактерий во влагалище. При нормальном микробиоценозе среднее количество микроорганизмов во влагалищной флоре составляет 10^5 – 10^6 КОЕ/мл. При этом преобладают перексидпродуцирующие лактобациллы, которые подавляют более патогенные микроорганизмы, обеспечивая тем самым защитную функцию [8, 13].

Напротив, БВ характеризуется полимикробной природой со сниженной концентрацией лактобацилл и увеличенным количеством патогенных бактерий. При БВ концентрация аэробных и анаэробных микроорганизмов увеличена в несколько раз. При БВ снижено содержание факультативных лактобацилл, что приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов. Диагноз БВ может быть поставлен при наличии таких бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, видов *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Mycoplasma* [7, 11].

Лечение БВ при беременности осложнено возможным отрицательным влиянием этиотропных препаратов на плод, особенно на ранних сроках гестации. Но необходимость терапии очевидна. Это доказано в различных клинических исследованиях [5–7, 13–15].

Эффективность антибактериальной терапии при ВИ, по различным данным, составляет 50–65%. Так, проведенные ранее исследования показали, что применение антибиотиков ампициллин, эритромицин, офлоксацин эффективно в 14–54% случаев [16, 17].

Широкое применение в лечении ВИ получили метронидазол и клиндамицин [14, 18, 19]. Метронидазол при

БВ применяется в дозах от 500 мг 3 р/сут в течение 5–7 дней. Излечение наступает у 90% пациенток. Метронидазол в дозе 2 г однократно эффективно в 80–90% случаев, однако такую большую дозу можно применять ограничено [18, 19].

Высокой антибактериальной активностью обладает клиндамицин, он лучше адсорбируется из кишечника и подавляет облигатно-анаэробные микроорганизмы. Препарат назначают по 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней, перорально. Клиническое излечение наступает у 91% пациенток с вагинальным дисбактериозом [17]. Однако оральный прием клиндамицина осложняется развитием диспепсических явлений.

Наряду с высокой эффективностью при пероральном применении антибиотиков, наблюдаются вызванные ими нежелательные побочные реакции. В связи с этим при ВИ предпочтительна местная терапия, которая предполагает введение препаратов во влагалище и не уступает по эффективности оральной терапии.

При беременности препаратами выбора при лечении ВИ являются топические препараты. К достоинствам местной терапии относятся: сниженная или полностью отсутствующая системная абсорбция препарата, низкая вероятность побочных реакций, прямое поступление препарата в очаг инфекции, использование малых доз антимикробного препарата [6, 13, 15].

При выборе препарата врач должен руководствоваться сроком беременности, спектром действия и доказательной базой безопасности выбранного лекарственного средства. В отношении большинства препаратов отсутствуют данные об их эффективности и безопасности во время беременности, т. к. часто беременных по этическим соображениям исключают из клинических исследований.

Таким образом, эффективность лечения ВИ определяет точное выявление возбудителя и назначение этиотропной терапии. Хорошая приемлемость препарата, использование единой лекарственной формы для лечения кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекций будет идеальным вариантом терапии.

К наиболее безопасным местным препаратам, обладающим широким спектром активности и отсутствием тератогенного влияния на плод, относится препарат Нео-Пенотран Форте.

В своей практике мы использовали данный препарат для лечения ВИ у 56 беременных во II и III триместрах беременности со склонностью к рецидивирующим вагинитам и БВ. У данных пациенток применение антибиотиков, обладающих большим количеством противопоказаний, не рекомендуется, необходим хорошо переносимый, эффективный препарат, не имеющий противопоказаний к применению при беременности.

Нео-Пенотран Форте представляет собой комбинацию двух эффективных стандартных препаратов, широко используемых для лечения смешанных вагинитов: метронидазола в дозе 750 мг и миконазола нитрата в дозе 200 мг.

Метронидазол – антимикробный препарат широкого спектра действия с высокой активностью в отношении *Trichomonas*, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, а также в

отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих). Метронидазол в акушерстве и гинекологии применяется давно, но и в настоящее время большинство возбудителей ВИ к нему высокочувствительны. Препарат оказывает бактерицидное действие в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Метронидазол не активен в отношении аэробных бактерий и грибов. Однако препарат Нео-Пенотран имеет в своем составе миконазола нитрат, который подавляет рост дерматомицетов, дрожжей и других патогенных грибов. Кроме того, миконазола нитрат оказывает бактерицидное действие на некоторые грамположительные бактерии путем ингибирования биосинтеза эргостерола, необходимого компонента оболочки и плазматических мембран грибов и некоторых бактерий. Миконазола нитрат при вагинальном назначении не определяется в плазме крови, что указывает на его исключительно местное действие.

Большинство обследованных нами женщин практически не предъявляли жалоб, только 12 (21,4%) пациенток жаловались на рецидивирующие выделения из влагалища с неприятным запахом. Таким образом, у большинства пациенток ВИ протекала бессимптомно и была выявлена лишь при обследовании. Средний возраст беременных составил $27,2 \pm 2,9$ года. Средний возраст менархе – $13,2 \pm 1,5$ года. Гинекологический анамнез был отягощенным у большинства пациенток: хронический эндометрит – у 21 (37,5%), хронический сальпингоофорит – у 8 (14,3%), эрозия шейки матки – у 23 (41,1%), генитальный герпес с периодическими обострениями до беременности – у 9 (16,1%), кондиломы влагалища – у 4 (7,1%), миома матки – у 4 (7,1%).

Анализ течения беременности был проведен у всех наблюдаемых женщин. Наиболее частым осложнением беременности до лечения ВИ была угроза прерывания – у 49 (87,5%) пациенток. Из них 20 (35,7%) женщин были госпитализированы в стационар для соответствующего лечения. Кроме этого, 18 (32,1%) беременным в связи с признаками истмико-цервикальной недостаточности планировалась ее коррекция или хирургическим способом, или путем введения акушерского пессария. Применение препарата Нео-Пенотран Форте в данной когорте пациенток было эффективным во всех случаях. В III триместре беременности признаки угрозы прерывания повторно возникли у 5 пациенток, получивших лечение. У 3 пациенток, у которых лечение было недостаточно эффективным, угроза прерывания беременности сохранялась в течение 4 нед. Рецидив ВИ в виде БВ наблюдался у 2 пациенток через 4 и 6 нед. соответственно.

Для диагностики ВИ мы использовали определение pH влагалища, исследование мазков, окрашенных по Граму, и молекулярно-генетическое исследование микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16). У всех пациенток по результатам обследования были выявлены следующие нозологические формы ВИ: у 24 (42,9%) – БВ, у 10 (17,9%) – КВ, а у 22 (39,2%) – смешанная инфекция. Диагноз БВ устанавливали при наличии более 10^4 гз/мл облигатно-анаэробных

микроорганизмов в отделяемом из влагалища по данным ПЦР-исследования, присутствие «ключевых клеток» в мазке и pH влагалища $>4,5$. По результатам ПЦР-исследования чаще всего выявлялись *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.* у 23 (41,1%) женщин, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.* – у 7 (12,5%), *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.* – у 6 (10,7%), *Peptostreptococcus spp.* – у 5 (8,9%), *Atopobium vaginae* – у 3 (5,2%), *Candida spp.* – у 12 (21,2%). Всем 56 женщинам был назначен препарат Нео-Пенотран Форте в течение 7 дней. После завершения курса лечения с целью оценки его эффективности также проводилось определение pH влагалища, исследование мазков, окрашенных по Граму, и молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР. У 53 (94,6%) женщин наступило клиническое и этиологическое излечение: отсутствие обильных выделений, полиморфной флоры, pH влагалища $< 4,5$, нормоценоз по данным молекулярно-генетического исследования методом ПЦР. У 3 (5,4%) пациенток не удалось достичь положительного эффекта лечения: по данным микроскопии, сохранялся высокий титр БВ-ассоциированных бактерий (во всех случаях *Gardnerella vaginalis*), отсутствовали морфотипы лактобацилл и сохранялись «ключевые» клетки, что потребовало продления курса терапии данным препаратом до 14 дней.

За время применения препарата Нео-Пенотран Форте отмечена его хорошая переносимость всеми женщинами, побочных эффектов выявлено не было. При лечении ВИ препаратом Нео-Пенотран Форте клиническое и этиологическое излечение наступило практически у всех пациенток, было отмечено быстрое купирование симптомов, удобство применения, отсутствие отрицательного влияния и развития побочных реакций. Приведенные результаты показывают, что использованный препарат можно считать эффективным средством в отношении условно-патогенной и смешанной флоры, в т. ч. грибов рода *Candida*, и рекомендовать его к использованию в акушерской практике.

Высокая эффективность и безопасность препарата Нео-Пенотран Форте была продемонстрирована во многих клинических исследованиях; препарат разрешен к использованию во II и III триместрах беременности [15, 19–21]. При стандартной схеме лечения 1 вагинальный суппозиторий вводится во влагалище на ночь в течение 7 дней. В случаях рецидивирующей инфекции и при формах заболевания, резистентных к другим видам лечения, срок лечения может быть продлен до 14 дней.

По данным различных авторов, эффективность препарата Нео-Пенотран Форте в отношении БВ составляет 89,5–95,2%, КВ – 86,4–97,6%, трихомониаза – 80–86,4% [19–21].

Российские исследователи продемонстрировали высокую эффективность применения в гинекологической практике нового препарата Нео-Пенотран Форте Л [22, 23]. Данный препарат содержит анестетик – лидокаин, который обладает быстрым обезболивающим действием, что особенно востребовано при ярко выраженных симптомах зуда, жжения и боли при ВИ. Препарат используют при лечении БВ, острых вагинитов различной, в т. ч. смешанной, этиологии, перед хирургическими вмешательствами в качестве санации и местного обезболивания у небеременных. Было показано, что применение Нео-Пенотран Форте Л при подготовке к оперативному лечению у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями женских половых органов способствовало нормализации влагалищной флоры и эффективному восстановлению эпителия стенок влагалища после хирургических вмешательств [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное лечение ВИ при беременности зависит от правильной диагностики и патогенетически обоснованной терапии, что в дальнейшем позволит избежать неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов.

Суммируя данные исследований, можно сделать вывод, что применение влагалищных суппозитория Нео-Пенотран Форте при беременности является высокоэффективным и безопасным методом терапии ВИ, в т. ч. у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и рецидивирующими вагинитами различной этиологии. Препарат Нео-Пенотран Форте можно назначать при обнаружении начальных клинических проявлений ВИ вне зависимости от вида возбудителя и формы инфекции (моно- или смешанной), поскольку нет необходимости дожидаться результатов микробиологического исследования для подбора этиотропного лечения. С учетом полученных данных препарат может быть рекомендован к применению в комплексе лечебных мероприятий у беременных с различными клиническими вариантами ВИ с целью элиминации возбудителей заболевания и профилактики осложнений гестации.



Поступила / Received 22.07.2019
Отрецензирована / Review 21.08.2019
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

Список литературы

1. Van de Wijgert J.H.H.M., Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
2. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am. J. Med. Sci.* 2012;343(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
3. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quaglini L., Spagnuolo T., Labianca A., Bracaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecology Obstetrics.* 2010;281(4):589-600. doi: 10.1007/s00404-009-1318-3.
4. Межевитнинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М., Хлебкова Ю.С. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). *Гинекология.* 2014;16(5):43-47. Режим доступа: <http://gynecology.orscience.ru/upload/iblock/6ea/6ea81fffb96087c4af1537a0f843d9e5.pdf>.
5. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1247-1260. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.014.
6. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;70(4):244-249. doi: 10.1159/000314013.
7. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond).* 2016;12(3):283-291. doi: 10.2217/whe.16.5.

8. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Аэробные вагиниты и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):25-28. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Aerobnye-vaginity-i-beremennost.html>.
9. Genovese C., Corsetto S., Nicolosi D., Aidala V., Falcidia E., Tempera G. Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(16):3336-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alterations+of+the+vaginal+microbiota+in+the+third+trimester+of+pregnancy+and+pPROM>.
10. You Y.A., Yoo J.Y., Kwon E.J., Kim Y.J. Blood Microbial Communities During Pregnancy Are Associated With Preterm Birth. *Front Microbiol*. 2019;10:1122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122.
11. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костова М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А., Байрамова Г.Р., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(7):59-67. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
12. Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health. *Anaerobe*. 2016;42:67-73. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.09.001.
13. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):133-139. doi: 10.18565/aig.2016.4.133-139.
14. Haahr T., Ersboll A.S., Karlsen M.A., Svare J., Sneider K., Hee L., Weile L.K., Ziobrowska-Bech A., Østergaard C., Jensen J.S., Helmg R.B., Uldbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850-860. doi: 10.1111/aogs.12933.
15. 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. Режим доступа: http://gynecology.orscience.ru/archive/2016/opyt-primeneniya-mestnogo-kombinirovannogo-preparata-soderzhashchego-metronidazol-i-mikonazol-dlya-l_45/.
16. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? *Consilium Medicum*. 2011;13(6):45-49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20228045>.
17. Larsson P.G., Brandsborg E., Forsum U., Pendharkar S., Andersen K.K., Nasic S., Hammarström L., Marcotte H. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*. 2011;19(11):223. doi: 10.1186/1471-2334-11-223.
18. Kovachev S., Vatcheva-Dobrevsky R., Kovacheva-Aleksandrova M. Short-term combined 5-nitroimidazole treatment in vaginal dysbacteriosis with dominant anaerobic species. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2011;50(3):30-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Short++term+combined+5-nitroimidazole+treatment+in+vaginal+dysbacteriosis+with+dominant+anaerobic+species>.
19. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., Morton O., Baktr G. 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. Gynec. Obstet*. 2001;74(1):35-43. doi: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5.
20. Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(2):30-33. doi: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33.
21. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата Нео-Пенотран Форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015;6(86):283-287. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23172182>.
22. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Нео-Пенотран Форте Л – скорая помощь перед оперативным лечением. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(50):12-14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410944>.
23. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Венедиктова М.Г. Результаты исследования эффективности и безопасности Нео-Пенотран Форте Л. *Фарматека*. 2016;3(316):54-56. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-Neo-penotran-Forte-L.html>.

References

1. Van de Wijgert J.H.H.M., Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
2. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am. J. Med. Sci*. 2012;343(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
3. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A., Braccaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecology Obstetrics*. 2010;281(4):589-600. doi: 10.1007/s00404-009-1318-3.
4. Mezhevitanova E.A., Abakarova P.R., Brovkina T.V., Poghosyan Sh.M., Khlebikova Yu.S. Genital infections and local medicines of complex use (application experiences). *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(5):43-47. (In Russ.) Available at: <http://gynecology.orscience.ru/upload/iblock/6ea/6ea81fffb96087c4af1537a0f843d9e5.pdf>.
5. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016;45(10):1247-1260. doi: 10.1016/j.jgy.2016.09.014.
6. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2010;70(4):244-249. doi: 10.1159/000314013.
7. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(3):283-291. doi: 10.2217/wh.16.5.
8. Karapetyan T.E., Muravyeva V.V., Ankiyskaya A.S. Aerobic vaginitis and pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(4):25-28. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Aerobnye-vaginity-i-beremennost.html>.
9. Genovese C., Corsetto S., Nicolosi D., Aidala V., Falcidia E., Tempera G. Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(16):3336-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alterations+of+the+vaginal+microbiota+in+the+third+trimester+of+pregnancy+and+pPROM>.
10. You Y.A., Yoo J.Y., Kwon E.J., Kim Y.J. Blood Microbial Communities During Pregnancy Are Associated With Preterm Birth. *Front Microbiol*. 2019;10:1122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122.
11. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костова М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А., Байрамова Г.Р., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Modern approaches to the choice of locally applied drug in the therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(7):59-67. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
12. Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health. *Anaerobe*. 2016;42:67-73. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.09.001.
13. Хрянин А.А., Решетников О.В. Bacterial vaginosis: A new paradigm. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):133-139. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.133-139.
14. Haahr T., Ersboll A.S., Karlsen M.A., Svare J., Sneider K., Hee L., Weile L.K., Ziobrowska-Bech A., Østergaard C., Jensen J.S., Helmg R.B., Uldbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850-860. doi: 10.1111/aogs.12933.
15. 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. *Ginekologiya = Gynecology*. 2016;18(6):56-60. (In Russ.) Available at: http://gynecology.orscience.ru/archive/2016/opyt-primeneniya-mestnogo-kombinirovannogo-preparata-soderzhashchego-metronidazol-i-mikonazol-dlya-l_45/.
16. Tikhomirov A.L. Bacterial vaginosis. Do you really need antibiotics always and only? *Consilium Medicum*. 2011;13(6):45-49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20228045>.
17. Larsson P.G., Brandsborg E., Forsum U., Pendharkar S., Andersen K.K., Nasic S., Hammarström L., Marcotte H. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*. 2011;19(11):223. doi: 10.1186/1471-2334-11-223.
18. Kovachev S., Vatcheva-Dobrevsky R., Kovacheva-Aleksandrova M. Short-term combined 5-nitroimidazole treatment in vaginal dysbacteriosis with dominant anaerobic species. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2011;50(3):30-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Short++term+combined+5-nitroimidazole+treatment+in+vaginal+dysbacteriosis+with+dominant+anaerobic+species>.
19. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., Morton O., Baktr G. 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. Gynec. Obstet*. 2001;74(1):35-43. doi: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5.
20. Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Effective and safe monotherapy with intravaginal Neo-Penotran Forte and Vaginorm C suppositories. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(2):30-33. doi: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33.
21. Minaev N.N., Provotorova T.V. Long-term results of the use of Neo-Penotran Forte to treat

- patients with bacterial vaginosis. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2015;6(86):283-287. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23172182>.
22. Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Neo-Penotran Forte L – a Pre-Operative Emergency Aid. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;(50):12-14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410944>.
23. Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Venediktova M.G. Results of the evaluation of the efficacy and safety of Neo-Penotran Forte L. *Farmateka = Pharmateca*. 2016;3(316):54-56. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-Neo-penotran-Forte-L.html>.

Информация об авторах:

Балушкина Анна Андреевна, к.м.н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: tioutiounnik@mail.ru

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: kan-med@mail.ru

Кокоева Диана Николаевна, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: dikokoeva@mail.ru

Information about the authors:

Anna A. Balushkina, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

Victor L. Tyutyunnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: tioutiounnik@mail.ru

Natal'ya E. Kan, Dr. of Sci. (Med.), Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Kulakov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: kan-med@mail.ru

Diana N. Kokoeva, a postgraduate student, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: dikokoeva@mail.ru