

Современные аспекты лечения вагинальных инфекций в период гестации

Ю.Э.Доброхотова[✉], Л.А.Озолина, К.Р.Бондаренко, И.А.Лапина, А.С.Дворников

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Инфекции органов репродуктивного тракта, вызванные различными представителями влагалищной микрофлоры, способны существенно нарушить течение гестационного периода. В обзоре представлены современные литературные данные о роли бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза в развитии акушерских осложнений. Стандартная терапия вагинальных инфекций имеет ограничения: в ряде случаев может быть сопряжена с возникновением нежелательных явлений и побочных эффектов, иногда – с клинической неэффективностью при необходимости комплексного воздействия на патогены при смешанных инфекциях. В качестве альтернативного лекарственного средства для лечения бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза предлагается интравагинальное использование препарата с антисептическим действием – деквалиния хлорид 10 мг, который подтвердил свою безопасность и эффективность в клинических исследованиях, проведенных с участием более 3 тыс. женщин.

Ключевые слова: беременность, вагинальные инфекции, деквалиния хлорид.

[✉]pr.dobrohotova@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А., Бондаренко К.Р. и др. Современные аспекты лечения вагинальных инфекций в период гестации. Гинекология. 2016; 18 (3): 9–15.

Current issues in therapy of vaginal infections during gestation

Yu.E.Dobrokhotova[✉], L.A.Ozolina, K.R.Bondarenko, I.A.Lapina, A.S.Dvornikov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Infections of the reproductive tract caused by various representatives of the vaginal microbiota have been associated with increased risk of pregnancy complications. This review presents the current data from the literature on the role of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in the development of obstetric complications. Standard therapy of vaginal infections has a number of restrictions: in some cases it can cause adverse events and side effects, sometimes it can be ineffective if it is necessary to achieve complex effects on pathogens in mixed infections. As an alternative drug for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis intravaginal use of the drug with an antiseptic effect (dequalinium chloride 10 mg, which confirmed its safety and efficacy in clinical studies conducted with the participation of more than 3000 women) is proposed.

Key words: pregnancy, vaginal infections, dequalinium chloride.

[✉]pr.dobrohotova@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Ozolina L.A., Bondarenko K.R. et al. Current issues in therapy of vaginal infections during gestation. Gynecology. 2016; 18 (3): 9–15.

Как известно, любые физиологические или патофизиологические изменения в организме женщины сопровождаются, как правило, определенными сдвигами в структуре и функционировании влагалищной микрофлоры. Во время нормальной беременности для обеспечения пролонгирования гестационного процесса вплоть до эволюционно-детерминированного срока родоразрешения в организме женщины наблюдается целый комплекс разнообразных анатомических, физиологических и биохимических перестроек, которые отражаются на особенностях влагалищного микробиома [1, 2]. Установлено, что влагалище здоровых женщин репродуктивного возраста преимущественно колонизировано *Lactobacillus* spp. В ходе реализации проекта Национальных институтов здоровья США «Микробиом человека», целью которого была расшифровка геномов всех членов бактериального сообщества, населяющих разные «ниши» человеческого организма, в вагинальном биотопе было идентифицировано около 20 видов *Lactobacillus* spp. Показано, что в условиях нормы характерным является доминирование, как правило, одного вида *Lactobacillus* spp., лишь в 8% случаев наблюдается регистрируется наличие более 1 вида *Lactobacillus* spp. в вагинальном микробном сообществе [3]. К основным функциям вагинальной лактофлоры относят защитную, ферментативную, иммуностимулирующую, а также, по некоторым данным, противоопухолевую. *Lactobacillus* spp. обеспечивают низкое значение pH (3,8–4,4) влагалищной среды посредством образования молочной и других короткоцепочечных жирных кислот в процессе метаболизма гликогена, что создает неблагоприятные условия для роста и размножения условно-патогенных и большинства патогенных бактерий. За счет адгезивных свойств *Lactobacillus* spp. конкурентно препятствуют прикреплению к вагинальному эпителию условно-патогенных и патогенных бактерий и тем самым предотвращают развитие инфекционного процесса. Наряду с этим антагонистическая активность *Lactobacillus* spp. в отношении других видов вагинальной микрофлоры реализуется через продукцию ими пероксида

водорода, различных бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций. Иммуностимулирующие свойства *Lactobacillus* spp. связывают с мурамилдипептидом клеточной стенки, локально активизирующим неадаптивные иммунные факторы в вагинальном биотопе. Как известно, период гестации сопровождается многократным повышением эстрогенной насыщенности организма, что приводит к увеличению толщины слизистой оболочки влагалища, повышению концентрации гликогена в эпителии, а также обильному росту *Lactobacillus* spp. в вагинальном биотопе [3, 4]. Несмотря на то что конкретные молекулярные механизмы реализации протективного потенциала лактофлоры на развитие плода, исход родов и здоровье новорожденного до конца еще не установлены и нуждаются в дальнейшем изучении, большинство исследователей указывают на то, что физиологическое течение гестации обеспечивается стабильностью и относительной однородностью вагинальной микрофлоры. Было показано, что для здоровых беременных женщин были свойственны значительное повышение уровня колонизации влагалища одним из вагинальных видов *Lactobacillus* spp., существенное снижение видового разнообразия микрофлоры во влагалище, а также большая стабильность структуры вагинальной микрофлоры на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с небеременными обследуемыми [1, 2]. Наряду с этим в настоящее время обнаружено наличие причинно-следственных связей между развитием микробного дисбаланса в вагинальном биотопе и увеличением риска преждевременных родов. В частности, влияние состояния вагинального микробиоценоза на исход беременности подтверждается результатами исследований, в котором было показано, что женщины с нормальной вагинальной микрофлорой в I триместре имеют на 75% более низкий риск преждевременных родов (до 35 нед) по сравнению с беременными с дисбиозом влагалища [5]. С другой стороны, отсутствие *Lactobacillus* spp. в I триместре коррелирует с повышенным риском преждевременных родов в сроках между 25 и 35 нед беременности [6].

Самым частым инфекционным синдромом, который сопровождается выраженным дисбалансом вагинальной микрофлоры с замещением лактофлоры на различные виды анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*), является бактериальный вагиноз (БВ). По разным данным, распространенность БВ колеблется от 5 до 58,5% в зависимости от характера изучаемой популяции [7].

Результаты метаанализа показали, что БВ во время гестации более чем вдвое увеличивает риск преждевременных родов, а в случае наличия БВ у беременной в I триместре риск преждевременного разрыва околоплодных оболочек увеличивается в 5–7 раз. Возникновение БВ во время беременности повышает вероятность рождения детей с низкой массой тела, способствует прерыванию беременности в любом триместре, развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита. Считают, что способность БВ-ассоциированных микроорганизмов к продукции структурно схожих с тканевыми фосфолипаз, являющихся биохимическими триггерами родовой деятельности, приводит к дезинтеграции соединительной ткани околоплодных оболочек, их разрыву и инициации родовой деятельности. БВ-ассоциированные бактерии посредством выработки ферментов (муциназа, сиалидаза) участвуют в размягчении коллагена шейки матки, тем самым укорачивая ее, разрушают цервикальную слизь, мигрируют восходящим путем в хорион/плаценту и инфицируют плод. У беременных с БВ повышена вероятность рождения ребенка с клиническими признаками респираторного дистресс-синдрома, гипотрофией, отитом, гастроэнтеритом, омфалитом, конъюнктивитом [4, 8].

Известно, что патогенетическую основу БВ составляют формирующиеся в пределах вагинального биотопа полимикробные сообщества в виде биопленок, которые представляют собой слизистый биополимерный матрикс с «погруженными» в него бактериями. Биопленка работает подобно молекулярному фильтру, обеспечивая поступление питательных веществ из окружающей среды к микроорганизмам и одновременно препятствуя проникновению антибактериальных препаратов в глубину биопленки [4]. Установлено, что основную массу биопленки (60–95%) при БВ составляет вид *G. vaginalis*, на долю вида *Atopobium vaginae* приходится 1–40%, а остальные БВ-ассоциированные микроорганизмы формируют лишь до 5% биопленки. *G. vaginalis* в ряде случаев рассматривают в качестве инициатора формирования биопленки, поскольку первичная колонизация влагалища *G. vaginalis* создает оптимальные условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов [9]. Показано, что объединенные биопленкой микроорганизмы способны длительно существовать в вагинальном биотопе в связи с 5-кратным повышением устойчивости к воздействию высоких концентраций пероксида водорода и 4–8-кратным – к действию молочной кислоты по сравнению с планктонными формами бактерий [10]. Возможно, в связи со способностью БВ-ассоциированных бактерий к биопленкообразованию рецидивы указанного синдрома регистрируются у 70% женщин в течение 9 мес после курса проведенной терапии [11].

Принимая во внимание значимость негативных последствий БВ для матери и плода/новорожденного, разработка терапевтической стратегии в отношении БВ остается важнейшей задачей акушера-гинеколога вне зависимости от сроков беременности. Метаанализ показал, что антибактериальное лечение БВ снижает риск позднего выкидыша. Хотя и не было отмечено значительного снижения частоты преждевременных родов при лечении БВ до 20 недель гестации, применение антибиотиков среди беременных с БВ и промежуточным состоянием микрофлоры влагалища (до 20 нед) почти вдвое снижало риск преждевременных родов [12].

Несмотря на значительное расширение представлений об этиологии и патогенезе БВ благодаря интенсивному развитию молекулярной биологии и генетики подходы к лечению данного заболевания не изменяются на протяжении многих десятков лет. Действующие на территории России Федеральные клинические рекомендации по лечению

БВ при беременности подразумевают использование двух основных препаратов – метронидазола и клиндамицина в виде лекарственных форм для перорального приема. Однако в соответствии с одними клиническими рекомендациями не разрешается применение метронидазола в I триместре, другие – ограничивают топическое использование клиндамицина во второй половине гестации, а третьи – позволяют системное применение клиндамицина только со II триместра. Несмотря на то что по итогам крупнейших исследований последних лет метронидазол и клиндамицин могут быть использованы при беременности [13], отдельные работы указывают на наличие, в частности, у метронидазола мутагенного влияния на бактерии [14] и канцерогенного эффекта в отношении крыс [15]. Таким образом, клинические рекомендации разных профессиональных медицинских сообществ и научных организаций содержат во многом противоречивые тезисы и алгоритмы лечения БВ, что свидетельствует об отсутствии единого мнения по данной проблеме среди специалистов, а это, вероятно, связано с неоднозначностью полученных результатов экспериментальных и клинических исследований. К сожалению, подобные разногласия в определенной степени могут осложнять врачам-клинистам выбор оптимальной (эффективной и безопасной) схемы терапии БВ при беременности.

Установлено, что отсутствие терапевтического эффекта при стандартном лечении БВ регистрируется у 10–40% женщин [16]. Вероятно, указанное может быть отчасти связано с нередким появлением побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в результате метаболизма метронидазола в печени, что, в ряде случаев, служит причиной отказа от дальнейшей терапии [17]. Частота рецидивов БВ при применении метронидазола и клиндамицина не снижается [11], некоторые исследователи заявляют о формировании устойчивости к этим лекарственным препаратам [17, 18], а по окончании стандартной терапии существует вероятность развития вульвовагинального кандидоза (ВВК) [19]. Кроме того, по некоторым данным, клиндамицин угнетает рост лактофлоры во влагалище, что значительно удлиняет период восстановления нормальной вагинальной микрофлоры (до 1 мес) [20]. Принимая во внимание целый комплекс разнообразных проблем, связанных с приемом метронидазола и клиндамицина, актуальным на сегодняшний день является поиск альтернативных схем терапии БВ в период гестации, позволяющих преодолеть обозначенные выше ограничения в применении стандартных лекарственных препаратов, сохранив при этом высокую антимикробную эффективность. В качестве альтернативной терапии БВ у беременных возможно использование лекарственных препаратов группы антисептиков. По данным ряда исследований, к числу наиболее перспективных антисептических средств с широким спектром антибактериальной активности относят деквалиния хлорид в виде влагалищных таблеток для топического лечения вагинальных инфекций [18]. Антимикробный механизм действия деквалиния хлорида как поверхностно-активного вещества в отношении бактериальных патогенов заключается в повышении проницаемости клеточной стенки микроорганизмов и разрушении их ферментативных систем. В ходе лабораторных и клинических исследований не было установлено случаев формирования резистентности среди микроорганизмов к деквалиния хлориду. Интравагинальное применение антисептика в терапевтических дозах (10 мг в форме вагинальных таблеток) крайне редко сопровождается развитием нежелательных явлений и побочных эффектов. Отсутствие эмбрио- и фетотоксичности у деквалиния хлорида было продемонстрировано в опытах с участием животных. Результаты доклинических исследований указывают на то, что антисептик попадает в системный кровоток в крайне малых концентрациях после влагалищного применения. После введения вагинальная таблетка начинает растворяться в 2,5–5 мл цервика-влагалищной жидкости, создавая локальную концентрацию деквалиния хлорида 2000–4000 мкг/мл, что в 4–8 раз превышает минимальную ингибирующую концентрацию, необходимую для эффективного антибактериального действия (512 мкг/мл) [18]. Антибактериальная эффективность деквалиния хло-

риды при лечении БВ, абсолютно сопоставима с клиндамицином (79,5% против 77,6%; $p > 0,1$), была подтверждена в европейском многоцентровом односторонне слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 321 женщины со всеми четырьмя положительными клинико-лабораторными критериями Амсея [21]. Сравнительная оценка эффективности и безопасности использования 10 мг деквалиния хлорида и 200 мг повидон-йода у женщин с БВ была проведена в рамках контролируемого рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования с участием 180 женщин. Показано, что в группе женщин, использующих деквалиния хлорид, значительно сокращаются сроки восстановления влагалищной микрофлоры [22].

Необходимо отметить, что многоцентровое клиническое исследование, проведенное в Российской Федерации, с участием 409 небеременных женщин с БВ продемонстрировало, что эффективность применения интравагинальных таблеток, содержащих 10 мг деквалиния хлорида, у 144 пациенток с БВ составляла 77,8% и была эквивалентна эффективности применения других противомикробных средств (клиндамицина, хлоргексидина, повидон-йода, комбинации метронидазола/миконазола) у 281 (77,1%) женщины [23].

В этой связи терапия БВ у женщин в период беременности с применением антисептика для интравагинального введения, содержащего 10 мг деквалиния хлорида, характеризуется высокой эффективностью, безопасностью для эмбриона/плода, что дает возможность использования лекарственного препарата в любые сроки гестационного периода с минимальными рисками развития нежелательных явлений и побочных эффектов.

Вторым по частоте встречаемости после БВ инфекционным заболеванием нижних отделов репродуктивного тракта женщины является ВВК, в основе которого лежит воспаление влагалища и вульвы, вызванное грибами рода *Candida*. Самым частым возбудителем ВВК (80–90% всех случаев) считается *Candida albicans*, на non-*C. albicans*-виды приходится, по разным данным, от 5 до 25% всех случаев ВВК. Считается, что до 75% женщин хотя бы один раз в течение своей жизни столкнулись с ВВК, а практически у каждой второй зарегистрировался рецидив инфекции. В период гестации выраженная эстрогенная насыщенность в сочетании с высоким уровнем прогестерона способствует накоплению гликогена в вагинальном эпителии, а также повышению адгезивных свойств грибов рода *Candida*, что предрасполагает к развитию ВВК (симптоматических или бессимптомных форм) почти у 30% беременных. Хотя на сегодня отсутствуют полные доказательства, но появляются убедительные данные, которые указывают на то, что ВВК способен осложнять течение гестации и послеродового периода, повышая риск преждевременного разрыва околоплодных оболочек, преждевременных родов, хориоамнионита и возникновения врожденного кожного кандидоза у новорожденного [24]. Схемы лечения ВВК при беременности, равно как и терапия БВ, представлены в Федеральных клинических рекомендациях, разработанных сообществами специалистов (акушеров-гинекологов или дерматовенерологов), и предполагают использование полиеновых либо азоловых антимикотиков для топического применения, поскольку назначение системных азолов при гестации противопоказано. В соответствии со всеми отечественными клиническими рекомендациями азоловые противогрибковые препараты не разрешены в I триместре беременности, а полиеновые антимикотики преимущественно предназначены для лечения ВВК, вызванного non-*C. albicans*-видами.

Безусловно, что указанные ограничения диктуют необходимость поиска не менее эффективных лекарственных средств, безопасных при применении на всем протяжении гестации. Деквалиния хлорид представляет полноценную альтернативу стандартному лечению ВВК, поскольку в исследованиях, проведенных с участием 653 женщин с ВВК, демонстрирует высокую клиническую эффективность лечения в диапазоне от 70 до 90% [18]. Антимикробная активность деквалиния хлорида против *Candida* spp. сопоставима с клотримазолом и циклопироксоламином [25].

В ранее представленном исследовании, целью которого было сравнение эффективности и безопасности антисептических препаратов для лечения вагинальных инфекций (деквалиния хлорид 10 мг и повидон-йод 200 мг), изучали в том числе отклик на терапию антисептиками среди женщин с ВВК. По окончании исследования эффективность терапии ВВК с помощью деквалиния хлорида была оценена как «полное или значительное улучшение» 84% врачей (по результатам объективного обследования) и 89% пациенток (по субъективным ощущениям), что свидетельствует о высокой клинической эффективности препарата в отношении ВВК [22].

Особое значение в практике акушера-гинеколога, как при беременности, так и вне ее, занимают микстинфекции (смешанные, или коинфекции), при которых одновременно сочетаются нескольких синдромов или нозологических форм, этиологически связанных с различными инфекционными патогенами. По некоторым данным, около 30% инфекционных заболеваний репродуктивного тракта представляют собой смешанные инфекции. Так, в частности, установлено, что около 20–30% женщин с БВ параллельно инфицированы дрожжеподобными грибами рода *Candida* [26]. Сложность управления микстинфекциями связана с отсутствием у них специфической клинической симптоматики, универсальных тестов традиционной лабораторной диагностики, позволяющих обнаружить весь спектр возбудителей, что существенно затрудняет постановку диагноза (диагнозов). Наряду с этим проблема микстинфекций нижних отделов репродуктивного тракта заключается в отсутствии во всем мире клинических протоколов, регламентирующих терапевтическую тактику в подобных клинических ситуациях. Для специалиста на сегодняшний день остается неясным следующий аспект терапии микстинфекций: должно ли лечение производиться путем назначения лекарственного препарата (или препаратов) с учетом каждого верифицированного диагноза, либо необходимо отдавать предпочтение комбинированным препаратам или средствам с широким спектром антибактериальной и противогрибковой активности? Безусловно, в период беременности исходя из принципа наименьшего вреда во избежание полипрагмазии врачу акушеру-гинекологу крайне важно иметь в арсенале лекарственных средств препарат с широким спектром антимикробного действия, который бы полностью реализовывал концепцию комплексного подхода в лечении смешанных инфекций. В качестве универсального противомикробного средства возможно интравагинальное использование деквалиния хлорида, который благодаря широкому спектру противомикробной активности в отношении большинства известных вагинальных патогенов может назначаться врачом до результатов анализов [25]. В исследовании было показано, что локальное применение деквалиния хлорида у женщин, страдающих сочетанной инфекцией (ВВК и БВ), привело к купированию симптомов у 1/3 пациенток, а у 2/3 женщин было зарегистрировано полное выздоровление [27].

Таким образом, терапевтический подход к лечению инфекций урогенитального тракта в гестационный период, несмотря на существование целого ряда клинических протоколов (рекомендаций), должен базироваться в первую очередь на фундаментальных принципах безопасности назначаемых лекарственных препаратов для внутриутробного роста и развития эмбриона/плода в сочетании с высокой эффективностью. Для этих целей оптимальным является применение деквалиния хлорида – антисептика, убедительно доказавшего в исследованиях, проведенных с участием более 3 тыс. женщин с вагинальными инфекциями, свое соответствие стандартным антибиотикам и антимикотикам по клиническому эффекту и продемонстрировавшего ряд преимуществ перед стандартными препаратами.

Литература/References

1. Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014; 27 (2): 18.

2. Aagaard K, Rieble K, Ma J et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 2012; 7 (6): e36466.
3. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br J Obstet Gynaecol* 2011; 118 (5): 533–49.
4. Бондаренко КР, Озолиня ЛА, Бондаренко ВМ. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции. *Акуш. и гинекол.* 2014; 8: 127–32. / Bondarenko KR, Ozolinia LA, Bondarenko VM. Patogeneticheskie aspekty disbioza vlagalishcha i sovremennye vozmozhnosti ego korrektsii. *Akush. i ginekol.* 2014; 8: 127–32. [in Russian]
5. Donati L, Di Vico A, Nucci M et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 589–600.
6. Donders GG, van Calsteren K, Bellen G et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116 (10): 1315–24.
7. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209 (6): 505–23.
8. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol* 2015; 16 (6): 566.
9. Suidinski A, Mendling W, van Calsteren K, Bellen G et al. Adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (1): 97.e1–6.
10. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 170.
11. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis* 2006; 194 (6): 828–36.
12. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31 (1): CD000262.
13. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf* 2015; 10 (2): 170–9.
14. Dobias L, Cerna M, Rosssner P, Sram R. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutat Res* 1994; 317: 177–94.
15. Rustia M, Szubik P. Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas: MRC(WJ)BR rats. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 863–8.
16. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S152–S172.
17. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Ann Rev Med* 2000; 51: 349–56.
18. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (3): 469–84.
19. Austin MN, Beigi RH, Meyn LA, Hillier SL. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4492–7.
20. Agnew KJ, Hillier SL. The effect of treatment regimens for vaginitis and cervicitis on vaginal colonization by lactobacilli. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 269–73.
21. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (FluomizinR) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 73 (1): 8–15.
22. Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung* 2002; 52 (9): 706–15.
23. Радзинский В.Е. и др. Длительная терапия вагинальных инфекций. *Акуш. и гинекол.* 2011; 5: 78–81. / Radzinskii V.E. i dr. Dvukhetapnatai terapiia vaginal'nykh infektsii. *Akush. i ginekol.* 2011; 5: 78–81. [in Russian]
24. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17 (6): 462.
25. Della Casa V, Noll H, Gonser S et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneim-Forsch. Drug Res* 2002; 52 (9): 699–705.
26. Sobel JD, Subramanian C, Foxman B et al. Mixed vaginitis—more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15 (2): 104–8.
27. Strecker M, Kokemöhr H, Teucher T, Schmitz H. Antiseptika gegen Vulvovaginitiden. *TW Gynäkologie* 1993; 6: 409–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru
Озолиня Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ozolinia@yandex.ru
Бондаренко Карина Рустамовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: karinabond@mail.ru
Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: doclapina@mail.ru
Дворников Антон Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова