

# Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии

Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева✉, Т.М. Пономаренко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Бактериальный вагиноз сопряжен с развитием тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике, а также приводит к снижению качества жизни у женщин репродуктивного возраста. При этом его распространенность в мире достигает 80%. Таким образом разработка новых эффективных и безопасных методов антимикробной терапии становится актуальной проблемой. В статье представлен обзор современной антимикробной терапии при бактериальном вагинозе и проведена оценка безопасности и эффективности коротких курсов антимикробной терапии с помощью комбинированных препаратов для интравагинального применения.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, антимикробная терапия, тинидазол, тиоконазол

**Для цитирования:** Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Пономаренко Т.М. Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии. Гинекология. 2022;24(4):271–276. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201826

REVIEW

## Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: the possibilities of modern pharmacology: A review

Evgenia V. Shikh, Natalia B. Lazareva✉, Tatyana M. Ponomarenko

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Bacterial vaginosis is associated with severe infectious and inflammatory diseases and reduces the quality of life in women of reproductive age. Its worldwide prevalence is up to 80%. Thus, the development of new effective and safe methods of antimicrobial therapy becomes an urgent problem.

This article provides a review of current antimicrobial therapies for bacterial vaginosis and evaluates the safety and efficacy of short courses of antimicrobial therapy using combined agents for intravaginal use.

**Keywords:** bacterial vaginosis, antimicrobial therapy, tinidazole, tioconazole

**For citation:** Shikh EV, Lazareva NB, Ponomarenko TM. Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: the possibilities of modern pharmacology: A review. Gynecology. 2022;24(4):271–276. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201826

## Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее частая причина патологических вагинальных выделений среди женщин репродуктивного возраста. Распространенность БВ в мире колеблется от 15 до 80% в зависимости от возраста и наличия факторов риска [1]. БВ сопряжен с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике, что приводит к серьезным проблемам

здоровья и репродуктивной функции и снижает качество жизни.

Нарушение нормального биоценоза влагалища вызывает снижение барьерных функций и повышает восприимчивость к ВИЧ и другим инфекциям, передаваемым половым путем. Так, J. Atashili и соавт. в результате проведенного метаанализа, включавшего 23 исследования (30 739 женщин) выявили, что наличие БВ ассоциировано с повышением

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Лазарева Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: natalia.lazareva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6528-1585; SPIN-код: 5333-6239

✉Natalia B. Lazareva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: natalia.lazareva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6528-1585; SPIN code: 5333-6239

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN-код: 2397-8414

Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN code: 2397-8414

Пономаренко Татьяна Михайловна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ponomarenko\_t\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-6733-9493

Tatyana M. Ponomarenko – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ponomarenko\_t\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-6733-9493

риска инфицирования ВИЧ на 60% (относительный риск 1,6, 95% доверительный интервал 1,2–2,1) [2]. БВ также ассоциирован с увеличением риска развития генитального герпеса, хламидиоза, гонореи и других инфекций [3, 4]. Одной из основных проблем при лечении БВ является высокая частота рецидивов заболевания, которая, по некоторым данным, может достигать 70% в течение 9 мес от момента постановки диагноза [5].

### Этиология БВ

Как известно, БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища. Основным компонентом этой биопленки является *Gardnerella vaginalis*. В 2014 г. J. Schwebke и соавт. предложили концепцию патогенеза БВ, в которой ведущую роль отводят именно *G. vaginalis* в качестве инициатора, в то время как другие микроорганизмы, ассоциированные с замещением нормальной микрофлоры влагалища, присоединяются вторично (*Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Mycoplasma hominis* и многие анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp.) [6].

*G. vaginalis* обладает доказанной способностью к формированию на поверхности урогенитальной слизистой микробных биопленок. Биопленка (biofilm) – это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, их клетки связаны друг с другом при помощи выделяемого ими полимерного компонента внеклеточного матрикса [7]. Микроорганизмы образуют биопленку под влиянием многих факторов, включая возможность адгезии, наличие питательных веществ и агрессивных субстанций, концентрации кислорода и т.д. В режиме образования биопленки микроорганизмы изменяют свое поведение, что регулируется степенью экспрессии разных генов и механизмами quorum sensing [8]. Как правило, в одной биопленке может одновременно находиться от 10 до 12 различных генотипов *G. vaginalis*, что обеспечивает ей более длительное существование и жизнеспособность [9]. Прочие представители встречаются намного реже, в том числе бактерии, принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Ruminococcus*, *Veillonella* и *Streptococcus*.

### Антимикробная терапия БВ.

#### Комбинированные лекарственные препараты

Подходы к лечению вагинитов и вагинозов претерпели значительную трансформацию в течение последних десятилетий – от спринцеваний антисептиками и системного применения антибиотиков до местного использования разных комбинированных препаратов.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями эрадикационная терапия БВ показана небеременным женщинам только при симптомах БВ (около 1/2 всех случаев БВ) [10]. Для БВ при асимптомном течении в целом характерна низкая эффективность терапии по восстановлению нормального биоценоза влагалища и частые рецидивы заболеваний. Согласно Европейским рекомендациям и рекомендациям Всемирной организации здравоохранения терапия БВ без выраженной симптоматики у небеременных женщин целесообразна исключительно перед хирургическими и инвазивными диагностическими гинекологическими процедурами, в то время как терапия БВ у беременных как при симптомном течении, так и при бессимптомном, показана в случае преждевременных родов или поздних выкидышей в анамнезе [11].

Основным направлением в лечении БВ должна являться элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается с помощью этиотропных препаратов группы 5-нитроимидазола (внутрь или интравагинально) или клиндамицина (внутрь или интравагинально). Как в отечественных, так и в зарубежных руководствах эти препараты рекомендованы в качестве терапии 1-й линии в большинстве случаев. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика производных 5-нитроимидазолов представлена в табл. 1.

Однако в настоящее время при антимикробной терапии БВ предпочтение отдают лекарственным формам для местного применения, в состав которых входят лекарственные компоненты с антианаэробным и антимикотическим действием, что связано с их большей эффективностью и удобством режима применения, обеспечивающими высокую приверженность терапии.

В целом результаты клинических исследований свидетельствуют об отсутствии преимуществ системной антимикробной терапии над местными интравагинальными лекарственными средствами. Сравнительное проспективное исследование J. Thulka и соавт. продемонстрировало сходную клиническую эффективность метронидазола (2 г), тинидазола (2 г), секнидазола (2 г) и орнидазола (1,5 г). К концу 1-й недели доля клинического излечения достигала 100% при использовании тинидазола и орнидазола, к концу 4-й недели наблюдения – 97,7%. Эффективность метронидазола к концу 4-й недели наблюдения была самой низкой (77,9%), секнидазола – на уровне 80,2% [13]. Важно также, что местное введение лекарственных средств снижает фармакологическую нагрузку на организм женщины [14]. Оценка эффективности подобных комбинированных препаратов продемонстрировала, что сочетание антибактериальных и противогрибковых компонентов достоверно обеспечивает меньшее количество рецидивов БВ: 52% при монотерапии vs 33% при комбинированной терапии, с оценкой через 104 дня после лечения [15].

Согласно современным представлениям средство для лечения вагинальных инфекций должно соответствовать следующим требованиям [16]:

- иметь широкий спектр антимикробного действия;
- содержать эффективную дозировку действующих компонентов и иметь кратность приема, достаточные для преодоления резистентности микроорганизмов;
- оказывать минимальное воздействие на собственные лактобактерии;
- иметь лекарственную форму, комфортную для использования в целях повышения приверженности лечению.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован широкий спектр комбинированных лекарственных средств для интравагинального использования. Как правило, каждый из препаратов содержит производное 5-нитроимидазола в качестве основного действующего вещества (метронидазол, тинидазол, секнидазол, орнидазол). В 2021 г. в России зарегистрирован новый лекарственный препарат Гайномакс плюс – первая одобренная фиксированная комбинация 3 действующих веществ: тинидазола (300 мг), тиоконазола (200 мг) и лидокаина (100 мг). Его эффективность определяется сочетанным действием входящих в состав компонентов: тиоконазол активен в отношении *Candida* spp., а также хламидий, трихомонад и ряда грамположительных бактерий, а тинидазол проявляет активность в отношении *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., анаэробных бактерий и *Trichomonas vaginalis*.

Тинидазол представляет собой 1-[2-(этилсульфонил)этил]-2-метил-5-нитроимидазол – синтетический антибактериальный и антипротозойный препарат из группы 5-нитро-

Таблица 1. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика 5-нитроимидазолов [12]

Table 1. Comparative clinical pharmacology characteristics of 5-nitroimidazoles [12]

	Метронидазол	Тинидазол	Секнидазол	Орнидазол
<i>Фармакокинетика</i>				
Биодоступность, %	Не менее 80	Около 100	Около 80	90
Пиковая концентрация препарата в сыворотке крови, мкг/мл	13,5	40–51	36–46	6–36
Время достижения максимальной концентрации вещества, ч	3	2	3–4	3
Период полувыведения, ч	8–10	12–14	20	13
Связывание с белками плазмы, %	Не более 10–20	12	Менее 5	13
Выведение почками, %	40–80 (20% в неизменном виде)	25% в неизменном виде; 12% в виде метаболитов	Выводится в основном с мочой; около 50% принятой дозы экскретируется за 120 ч	60–80% в виде метаболитов; около 4% в неизменном виде
<i>Фармакодинамика</i>				
Механизм действия	Производное 5-нитроимидазола обладает антибактериальным и антипротозойным действием. Восстанавливает 5-нитрогруппу за счет транспортных белков анаэробных бактерий и простейших микроорганизмов. Восстановленная 5-нитрогруппа ингибирует синтез нуклеиновых кислот ДНК клеток микроорганизмов, что приводит к их гибели. Для секнидазола характерен двойной механизм действия: наряду с нарушением репликации ДНК микробов вызывает образование свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК микроба.			
Спектр активности	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus niger</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>G. lamblia</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus niger</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> и <i>G. lamblia</i>	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>G. lamblia</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Применение у беременных и кормящих	Противопоказан в I триместре, в период лактации	Противопоказан в I триместре, в период лактации	Рекомендуется не назначать в период беременности (недостаточно данных о безопасности). Противопоказан в период лактации	Противопоказан в I триместре, в период лактации
Доступные в Российской Федерации лекарственные формы	Таблетки, гель для наружного применения, крем для наружного применения, суппозитории вагинальные, капсулы вагинальные, раствор для инфузий	Таблетки, суппозитории вагинальные	Таблетки	Таблетки, таблетки вагинальные, раствор для инфузий
Применение на фоне приема контрацептивов	Возможно снижение контрацептивного эффекта эстрогенов при применении метронидазола	Не оказывает влияния на эффективность контрацепции	Не оказывает влияния на эффективность контрацепции	Не оказывает влияния на эффективность контрацепции

имидазолов. По химической структуре является производным метронидазола, полученным путем замещения группы 2-(гидроксил)этил в основной цепи 5-нитроимидазола на 2-(этилсульфонил)этил. Тинидазол активен в отношении *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также оказывает бактерицидное действие в отношении анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp.

Тинидазол – это наиболее современный представитель 5-нитроимидазолов, его преимуществами являются более длительный период полувыведения и благоприятный профиль побочных эффектов. В рандомизированном двойном слепом исследовании частота излечения через 4 нед после окончания терапии у пациенток с БВ при лечении тинидазолом в низкой дозе (500 мг/сут per os 5 дней) была значительно выше в сравнении с терапией метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки 5 дней) – 94,5% vs 75% соответственно ( $p=0,0013$ ) [17]. Тинидазол лучше переносится пациентка-

ми ввиду меньшего количества нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [18]. Таким образом, данное средство имеет преимущество перед метронидазолом в лечении БВ, поскольку обладает лучшим фармакокинетическим профилем (продолжительный период полувыведения) и более широким спектром антибактериальной активности. С учетом указанных преимуществ тинидазол одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США для лечения БВ [19]. Важным достоинством тинидазола следует признать отсутствие влияния на флору даже в высоких разовых дозах (до 2 г) [20].

Тиоконазол сочетает в себе противогрибковое действие в отношении дерматофитов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, а также дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*albicans* и *non-albicans*) с антибактериальным действием по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Тиоконазол активен в отношении *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp. и оказывает фунгицидное и бактерицидное действия.

При этом установлено, что тиоконазол достоверно эффективнее угнетает зрелые клетки грибов рода *Candida* (стационарной фазы), чем миконазол и кетоконазол [21].

При сравнении клотримазола, эконазола, кетоконазола, миконазола и тиоконазола именно тиоконазол продемонстрировал наименьшую величину минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и наибольшую эффективность подавления грибов рода *Candida* [22]. Кроме того, тиоконазол вызывал гибель всех изолятов в течение 8 ч, в то время как ни один другой из исследуемых препаратов не приводил к гибели даже одного изолята в течение данного отрезка времени. Важно также отметить, что бактерицидное действие тиоконазола сочетается в себе ингибирование биосинтеза эргостерола с прямым повреждением клеточной мембраны, что с точки зрения фармакологии и микробиологии является важным преимуществом [23].

Тиоконазол подавляет рост большинства возбудителей при концентрациях значительно ниже его МИК: например, рост *S. albicans* подавлялся на 70% при концентрациях тиоконазола 0,2 мкг/мл, в то время как его МИК составляет 6,2 мкг/мл. Приведенные данные коррелируют и с клиническими результатами: 3-дневный режим терапии тиоконазолом значительно превосходил по эффективности 3- и 6-дневные режимы с использованием других имидазолов ( $p < 0,01$ ) [24].

Эффективность и безопасность коротких (3- и 1-дневных) курсов при лечении вульвовагинального кандидоза (ВВК) с помощью тиоконазола подтверждена многочисленными исследованиями [24–26]. Частота излечения (исчезновение симптомов, негативная культура *S. albicans*) пациенток с ВВК при 3-дневных курсах, когда тиоконазол применяли местно в виде аппликаций 2% крема либо вагинальных таблеток (100 мг), по данным разных авторов, колебалась от 69 до 100%. Эффект от лечения при долгосрочном наблюдении (через 28, 35 дней) сохранялся в 73–100% случаев [24]. В целом пациентки хорошо переносят 3-дневное лечение тиоконазолом. В большинстве из перечисленных исследований побочные эффекты либо отсутствовали, либо были незначительными [27].

Включенный в состав лидокаин (местный анестетик) стабилизирует нейронную мембрану, ингибируя ионные потоки, необходимые для возникновения и проведения импульсов, тем самым оказывая анестезирующее действие.

### Результаты ключевых клинических исследований по оценке эффективности коротких курсов комбинированной антимикробной терапии лекарственным препаратом Гайномакс плюс

На протяжении последних лет в РФ активно применяют препарат Гайномакс, содержащий комбинацию двух действующих веществ в меньших дозировках (150 мг тинидазола, 100 мг тиоконазола). Увеличение дозировок активных действующих веществ позволило изменить режим дозирования препарата и сократить курс лечения (рекомендованный режим составляет 1 раз в сутки в течение 3 дней). Основанием для рекомендации сокращенного курса терапии новым препаратом Гайномакс плюс послужили результаты мультицентрового открытого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Гайномакс плюс у пациенток с ВВК, БВ, трихомониазом или смешанными инфекциями, проведенного в 6 российских центрах в период 2017–2018 гг. [28]. Эти результаты позволили подтвердить эффективность и безопасность нового лекарственного средства, содержащего 300 мг тинидазола, 200 мг тиоконазола, 100 мг лидокаина.

В исследование включили 69 пациенток (52,2% с БВ, 40,6% с ВВК и 7,2% с микст-инфекциями). Полное клиническое из-

**Таблица 2. Частота клинического и микробиологического выздоровления у пациенток-участниц исследования**

**Table 2. inical and microbiological recovery rate in patients participating in the study**

	Полное выздоровление		Частичное выздоровление		Отсутствие эффекта	
	п	%	п	%	п	%
<i>Клиническое выздоровление</i>						
Всего	75	75,6	20	20,4	3	3,1
БВ	29	82,9	5	14,3	1	2,9
ВВК	21	67,7	9	29,0	1	3,2
Микст-инфекции	41	77,4	10	18,9	2	3,8
<i>Микробиологическое выздоровление</i>						
Всего	66	85,7	–	–	11	14,3
БВ	41	93,2	–	–	3	6,8
ВВК	17	85,0	–	–	3	15,0
Микст-инфекции	8	61,5	–	–	5	38,5

лечение на 10-й день исследования наблюдали у 54 (80,6%) женщин; клиническое улучшение – у 12 (17,9%); отсутствие эффекта отмечено у 1 (1,5%) пациентки. К 30-му дню исследования полное клиническое выздоровление наблюдали у 58 (86,6%) пациенток; клиническое улучшение – у 7 (10,4%); отсутствие эффекта – у 2 (3%). Таким образом, новая лекарственная форма, содержащая увеличенные дозировки действующих веществ и применяемая 1 раз в сутки последовательно в течение 3 дней, является высокоэффективной и безопасной в отношении терапии ВВК и БВ.

Результаты российского клинического исследования позднее подтвердились в зарубежном мультицентровом исследовании [29], куда включили пациенток с ВВК (20,4%), БВ (24,5%), трихомониазом (1%) или смешанными инфекциями (54,1%). Полное клиническое излечение достигнуто у 85,7% пациенток (табл. 2). При этом не зафиксировано серьезных и несерьезных нежелательных явлений, которые бы потребовали прекращения приема препарата. Среди 116 женщин, участвовавших в исследовании, у 17 (14,6%) зарегистрированы нежелательные явления: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (5,2%), соединительной и мышечной ткани (4,3%), кожных покровов (3,4%), местные реакции (3,4%).

Полученные результаты демонстрируют несколько большую микробиологическую эффективность по сравнению с применением фиксированной комбинации 500 мг метронидазола и 100 мг миконазола в отношении БВ (93,2% vs 86,6%) и ВВК (85,0% vs 81,0%) [30].

Нельзя не отметить, что сходные позитивные результаты отмечены при терапии Гайномаксом и ВВК и трихомониаза [31]. Эти исследования подтвердили, что терапевтическая эффективность 3- и 7-дневных курсов терапии Гайномаксом сопоставима, что подтверждено и отечественными авторами [32]. Эффективность тиоконазола при ВВК подтверждена также в рамках международной программы клинических исследований по эффективности и безопасности тиоконазола (36 контролируемых исследований, n=1041) [33].

Важно отметить, что короткие курсы предпочтительны, так как повышают приверженность лечению. При анализе данных по соблюдению рекомендаций врача пациентками показано, что при терапии вульвовагинальных инфекций к 4-му дню нарастает количество отказов от введения суппозитория и в целом 54% женщин не завершают предпри-

санное лечение. Именно 3-дневные курсы при сравнимой эффективности имеют преимущество, что подтверждается клиническими исследованиями, и они также снижают риск развития антибиотикорезистентности [34].

### Заключение

Современные знания о микробиологических особенностях возбудителей БВ и ВВК, биохимических процессах, которые сопровождают все этапы патогенеза данных заболеваний, привели к выработке комплексного подхода, который основан на достаточном количестве результатов исследований, накапливающихся десятилетиями. Комбинированная местная терапия неспецифической патологии вульвовагинальной зоны становится особенно актуальной на современном этапе.

Комбинированные препараты обладают высокой активностью в отношении основных возбудителей вагинальных инфекций. Комбинация 3 действующих веществ – 300 мг тинидазола, 200 мг тиоконазола и 100 мг лидокаина – в предлагаемой дозировке имеет фармакокинетические преимущества перед другими 5-нитроимидазолами, что дает возможность применять препарат Гайномакс плюс в течение 3 дней; обладает доказанной эффективностью, в том числе при лечении смешанных инфекций; оптимальным соотношением эффективность/безопасность и может быть рекомендована для широкого применения при лечении БВ, а также вагинальных инфекций смешанной этиологии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

1. Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(4):52-62 [Dikke GB, Baranov II, Bayramova GR. Bacterial vaginosis: paradox of the XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training).* 2021;9(4):52-62 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-4-52
2. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS.* 2008;22(12):1493-501. DOI:10.1097/QAD.0b013e3283021a37

3. Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL, et al. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;212:8-17. DOI:10.1093/infdis/jiv017
4. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36:663-8. DOI:10.1086/367658
5. Borges S, Barbosa J, Teixeira P. Drug Delivery Systems for Vaginal Infections. Frontiers in clinical drug research: anti-infectives. *Bentham Science Publishers.* 2016;2:2-28. DOI:10.2174/9781681081533116020009
6. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210:338-43 DOI:10.1093/infdis/jiu089
7. Patterson JL, Stull-Lane A, Giererd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis – associated anaerobes. *Microbiology.* 2010;156(Pt. 2):392-9. DOI:10.1099/mic.0.034280-0
8. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. *Фарматека.* 2020;6:34-42 [Khryanin AA, Knorring GYu. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca.* 2020;6:34-42 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.6.34-42
9. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология.* 2021;23(1):37-42 [Khryanin AA, Knorring GY. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2021;23(1):37-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200680
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ, 2015 [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow: ROAG, 2015 (in Russian)].
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):e1-17. DOI:10.1097/AOG.0000000000003604
12. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Ших Е.В. Клинико-фармакологическое обоснование принципов терапии бактериальных вагинозов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(3):134-45 [Lazareva NB, Rebrova EV, Ryzanova AY, Shikh EV. Clinical and pharmacological rationale for principles of therapy for bacterial vaginosis. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(3):134-45 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-3-134-145
13. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(2):243-5. DOI:10.4103/0253-7613.93859
14. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(4):314-20 [Dukhanin AS, Semioshina OE. Rational choice of vaginal drug formulation. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(4):314-20 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-4-314-320
15. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):277-93. DOI:10.1016/j.idc.2009.01.004
16. Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства». *Эффективная фармакотерапия.* 2015;36:40-6 [Vaginal infections outside and during pregnancy. View of a gynecologist, dermatovenerologist and obstetrician. III Congress "Discussion issues of modern obstetrics". *Effective Pharmacotherapy.* 2015;36:40-6 (in Russian)].
17. Raja IM, Basavareddy A, Mukherjee D, et al. Randomized, double blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):654. DOI:10.4103/0253-7613.194843
18. Armstrong NR, Wilson JD. Tinidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Int J Womens Health.* 2010;1:59-65. DOI:10.2147/ijwh.s4455
19. Donders GGG, Zozzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Exp Opin Pharmacother.* 2014;15(5):645-57. DOI:10.1517/14656566.2014.881800
20. Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:343-8. DOI:10.1586/14787210.5.3.343
21. Beggs WH. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of Candida albicans and Candida parapsilosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(5):699-701. DOI:10.1128/AAC.26.5.699
22. Lefler E, Stevens DA. Inhibition and killing of Candida albicans in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(4):450-4. DOI:10.1128/aac.25.4.450
23. Marriot MS, Brammer KW, Faccini J, et al. Tioconazole, a new broadspectrum antifungal agent: Preclinical studies related to vaginal candidiasis. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(Suppl. 1):1-11. DOI:10.1159/000269562
24. Cohen J. Open comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole cream and econazole ovules used in the 3-day treatment of patients with vaginal candidiasis. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(1):25-8. DOI:10.1159/000269566
25. Schaetzing A. Tioconazole in the Treatment of Vaginal Candidosis. *Mycoses.* 1988;31(11):584-9. DOI:10.1111/j.1439-0507.1988.tb04412.x
26. Stein GE, Gurwith D, Mummaw N, Gurwith M. Single-dose tioconazole compared with 3-day clotrimazole treatment in vulvovaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29(6):969-71. DOI:10.1128/aac.29.6.969
27. Krohn K, Vinnerberg A. Open comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole and econazole in the 3-day treatment of vaginal candidiasis. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(Suppl. 1):29-32. DOI:10.1159/000269567
28. Regidor PA, Sailer M. Open Prospective Study to Evaluate the Efficacy of a New Vaginal Pessary Containing 300mg Tinidazole, 200mg Tioconazole and 100mg Lidocaine with a 3-day Regime (Gynomax<sup>XL</sup>) in the Treatment of Vaginal Infections due to Bacterial Vaginosis, Candidiasis and Mixed Infections. *Biomed J Sci Tech Res.* 2019;12(5):1-11. DOI:10.26717/BJSTR.2019.12.002327
29. Tavmergen E, Acet F, Taner CE, et al. The Efficacy and Safety of Gynomax<sup>XL</sup> Vaginal Ovule in the Treatment of Common Vaginal Infections: A Single-Arm Clinical Trial, Gyno-Türk. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;31(4):120-8. DOI:10.5336/jcog.2021-85924
30. Ozyurt E, Toykulyeva MB, Danilyans IL, 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
31. Волков В.Г., Захарова Т.В. Оптимизация предоперационной подготовки женщин с цервикальными неоплазиями высокой степени. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):243-6 [Volkov VG, Zakharova TV. Improving preoperative management of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):243-6 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-3-243-246
32. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В., и др. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020;4:190-4 [Katkova NYu, Guseva OI, Kachalina OV, et al. Treatment of vaginitis during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020;4:190-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.190-194
33. Henderson JT, Neilson W, Wilson AB, Jevons S. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. An international clinical research program. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(Suppl. 1):42-60. DOI:10.1159/000269570
34. Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020 [Study "Evaluation of adherence to therapy for gynecological infections". Moscow: Romir, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU