

# Современные представления о бактериальном вагинозе

А.А. Хрянин<sup>1,2</sup>, Г.Ю. Кнорринг<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

✉ [khryanin@mail.ru](mailto:khryanin@mail.ru)

## Аннотация

Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся заменой обычной микрофлоры на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis*. Обзор посвящен актуальным вопросам этого заболевания, включая патогенез, клинические проявления и подходы к лабораторной диагностике. Обсуждаются дискуссионные вопросы, связанные с возможностью передачи возбудителя БВ половым путем. Особое внимание уделяется факторам, обуславливающим развитие БВ. Приводятся классические представления о диагностических критериях диагноза. Наряду с этим авторы обсуждают современные аспекты, касающиеся проблемы формирования биопленок микроорганизмов. БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища или крайней плоти. Основным компонентом этой биопленки является *G. vaginalis*. Причиной БВ является полимикробная гарднереллезная биопленка, все компоненты которой переносятся целиком (например, при помощи ключевых клеток) только во время сексуального контакта. В связи с этим в статье обсуждается возможность использования нового термина – «биофильный вагиноз», который более точно отражает суть данной проблемы. Представлены современные возможности лечения БВ. Применение комбинированной локальной терапии БВ и неспецифических воспалительных процессов вульвовагинальной зоны становится особенно актуальным на современном этапе. Использование локального комбинированного препарата (Гайномакс) с максимально широким спектром действия позволяет врачам добиваться быстрого купирования симптомов и высокой эффективности терапии.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, вагиниты, биопленки, *Gardnerella vaginalis*, биоценоз, тинидазол, тиоконазол

**Для цитирования:** Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. Гинекология. 2021; 23 (1): 37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680

Review

## Modern understanding of bacterial vaginosis

Aleksey A. Khryanin<sup>1,2</sup>, German Yu. Knorring<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉ [khryanin@mail.ru](mailto:khryanin@mail.ru)

## Abstract

Bacterial vaginosis is an infectious non-inflammatory syndrome characterized by the replacement of the usual microflora by the polymicrobial associations of anaerobes and *Gardnerella vaginalis*. The review is devoted to current issues of this disease, including pathogenesis, clinical manifestations and approaches to laboratory diagnostics. Discussion issues of this disease related to the possibility of sexual transmission are discussed. Particular attention is paid to the factors causing the development of bacterial vaginosis. The classical concepts of diagnostic criteria for diagnosis are presented. Bacterial vaginosis is not characterized by the presence of a specific microorganism, but is the result of the formation of a bacterial biofilm on the epithelium of the vagina or foreskin. The main component of this biofilm is *G. vaginalis*. Bacterial vaginosis is caused by polymicrobial gardnerella biofilm, which can only be transferred as a whole (for example, with the help of key cells) only during sexual intercourse. Along with this, the authors discuss modern aspects related to the problem of microbial biofilm formation. In this regard, the authors propose to use a new term – "biofilm vaginosis", which more accurately reflects the essence of this problem. The modern possibilities of treating bacterial vaginosis are presented. The use of combined local therapy of non-specific inflammatory processes of the vulvovaginal zone is becoming especially relevant at the present stage. The use of a local combination drug (Gainomax) with the widest possible spectrum of action allows doctors to achieve rapid relief of symptoms and high efficiency of therapy.

**Keywords:** bacterial vaginosis, vaginitis, biofilms, *Gardnerella vaginalis*, biocenosis, tinidazole, thioconazole

**For citation:** Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. Gynecology. 2021; 23 (1): 37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680

## Актуальность проблемы бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) считается одним из самых часто диагностируемых инфекционных заболеваний женской половой сферы, его частота в различных возрастных когортах и в разных странах колеблется от 15 до 80% и более [1–4]. БВ обрел статус самостоятельной нозологической формы в 1984 г. на I Международном симпозиуме по вагинитам в Стокгольме, что стало итогом почти векового научного поиска. Представления о «некоем» дисбалансе микрофлоры влагалища трансформировались в конкретный диагноз, требующий четких диагностических критериев, спланированной программы лечения и подходов к реабилитации.

БВ – это заболевание, вызванное ассоциацией микроорганизмов, которое сопровождается продолжительными обильными выделениями из влагалища, нередко с неприятным запахом, в которых не обнаруживаются известные патогенные возбудители: гонококки, трихомонады и

грибы. «Бактериальный» обозначает резкое повышение (на 5–6 порядков) количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних, «вагиноз» – отсутствие клинических признаков воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек урогенитального тракта и лабораторных признаков воспаления (т.е. лейкоцитарной реакции отделяемого при микроскопии) [5–9].

Примечательно, что БВ отсутствует в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Очевидно, что за 10 лет с момента выделения этой нозологической формы (1984 г.) до выхода в свет МКБ-10 (1994 г.) этот диагноз не сумел стать привычным для клиницистов. Остается только надеяться, что следующий, 11-й пересмотр МКБ, все время переносимый, будет включать данное заболевание [6].

Распространенность БВ достаточно высока: около 10–35% среди пациенток гинекологических отделений, до 10–30% беременных и до 60% в когорте больных с инфекциями, передаваемыми половым путем [10]. Таким образом, очевидно,

что БВ наряду с известными генитальными инфекциями (вагинитом, вульвитом, гонореей, трихомонозом, кандидозом и др.) приобретает реальную клиническую значимость и является серьезной не только медицинской, но и социальной проблемой.

### Вопросы патогенеза БВ

В настоящее время специалистами уже признано, что БВ – это заболевание, которое во многом отличается от типичных инфекций влагалища.

Интерес к половому пути передачи возбудителя БВ возник вследствие увеличения рецидивов у женщин после терапии, повышения риска осложнений и нарушений репродуктивной функции. Одним из дискуссионных вопросов до сегодняшнего момента остается возможность полового пути передачи БВ. Может ли передаваться половым путем микробный дисбаланс? Поскольку БВ изначально полиэтиологичен, попытки выделить виновника и объект передачи стали целью многих исследований. Было много споров относительно возможности передачи БВ половым путем. Тем не менее возникновение патологических состояний, например уретрита у мужчин – половых партнеров женщин с доказанным БВ, отмечается рядом авторов [6, 11–13].

Как известно, БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища или крайней плоти. Основным компонентом этой биопленки является *Gardnerella vaginalis*. Благодаря научным работам А. Swidsinski вид *G. vaginalis* был разделен на три самостоятельных вида с различной патогенностью, а наиболее агрессивная разновидность была названа в его честь – *Gardnerella swidsinskii* [14, 15].

Исследования, проведенные А. Swidsinski и соавт., убедительно демонстрируют, что биопленка *G. vaginalis*, которая характерна для состояния, известного в настоящее время как БВ, также может выявляться у значительной части сексуально активного населения, как женщин, так и мужчин с одинаковой частотой, передаваясь половым путем [14, 15].

Таким образом, причиной БВ является полимикробная гарднереллезная биопленка, все компоненты которой переносятся целиком (например, при помощи ключевых клеток) только во время сексуального контакта.

В связи с этим возникает необходимость обсуждения новых терминов – например «биофленочный вагиноз» (применительно к женщинам) или «биофленочный гарднереллез» (применительно к мужчинам и женщинам), которые более точно отражают суть данной проблемы. Для обозначения возбудителя БВ в 2010 г. А. Swidsinski и соавт. предложили термин *Gardnerella genitalis* [14].

БВ стоит в ряду инфекционных заболеваний женских половых органов, протекающих с синдромом патологических белей, таких как трихомоноз, гонорея, кандидоз и др. Однако в отличие от вышеперечисленных нозологий БВ – это дисбиотическое, а не воспалительное заболевание. Это связано с тем, что *G. vaginalis* опосредованно ингибирует синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 7 и 9) и тем самым подавляет воспаление [14–16].

Исчезновение лактофлоры и чрезмерный рост анаэробных бактерий при БВ являются ключевыми, но не единственными патогенетическими проявлениями комплекса предшествующих процессов. Очевидно, что БВ – это заболевание, обусловленное многочисленными факторами. Изменения микробиоценоза могут происходить под воздействием как экзогенных (лечение антибиотиками, цитостатиками, глюкокортикоидами, нарушения гигиены половых органов, частые и чрезмерные спринцевания и др.), так и эндогенных факторов (гормональные изменения, нарушения в системе местного иммунитета, изменения влагалищного биотопа или антагонизм между влагалищными микроорганизмами, снижение количества *Lactobacillus* spp., продуцирующих перекись водорода и уменьшение концентрации  $H_2O_2$  в содержимом влагалища и др.) [1–4].

Один из ключевых механизмов развития БВ – повышение pH содержимого влагалища. Увеличение pH является не след-

ствием БВ, а патогенетическим механизмом. Изменение pH связано с нарушением регуляторной функции эпителия влагалища вследствие цитолиза и дезинтеграции клеток. В биохимическом составе влагалищной жидкости происходят достоверные изменения, которые отражают нарушения всех основных видов обмена веществ (углеводного, белкового, липидного, водно-электролитного и минерального) [6–8].

Снижение концентрации осмотически активных веществ (глюкозы и мочевины) приводит к компенсаторному повышению концентрации ионов  $Na^+$  и гидратации, что объясняет обильные жидкие бели при БВ. Параллельно активизируются протеолитические ферменты, что приводит к расщеплению белков, в том числе коллагена, и нарушению связей и дезинтеграции клеток эпителия, их дисфункции и появлению свободных жизнеспособных клеток в секрете влагалища [6–8].

Активация протеиназ (в первую очередь сиалазы и муциназы) нарушает свойства слизи, что облегчает доступ к клеткам эпителия для микроорганизмов. Декарбоксилирование аминокислот под действием декарбоксилазы приводит к росту концентраций углекислого газа и снижению парциального давления кислорода, что создает условия, необходимые для анаэробных микроорганизмов. Неприятный специфический запах выделений из влагалища, напоминающий запах гнилой рыбы, как и положительный аминный тест при БВ обусловлены наличием летучих аминов – продуктов декарбоксилирования аминокислот (метиламин, диметиламин, триметиламин, кадаверин и др.) [6–8].

Местный иммунитет, обеспечивающий поддержание постоянства среды во влагалище и противомикробную защиту, также вовлекается в патогенез БВ. Локальная защита обусловлена анатомическими и физиологическими особенностями строения половых путей женщины, наличием и функциями нормальной микрофлоры, лизоцима, иммуноглобулинов и связанных с ними антител, комплемента и трансферрина. Неспецифические факторы местной защиты влагалища представляют собой единую систему, включающую целый комплекс химических элементов (цинк, медь, железо и др.), веществ органической природы (лизоцим, трансферрин, гликопротеины и др.) и каскад осуществляемых ими реакций. При этом при БВ, в отличие от вагинитов, выявляют не повышение, а, напротив, снижение концентрации иммуноглобулина А, ответственного за противомикробную и противовирусную защиту [6–8].

Биохимические изменения при БВ доказывают, что патогенез данного состояния обусловлен, в основном, нарушением функциональной активности эпителия влагалища, соотношением ацидофильной и другой индигенной микрофлоры и их метаболическими процессами. Подобные механизмы очень далеки от истинных воспалительных процессов, что дополнительно подтверждает дисбиотическую природу БВ.

Показано, что, хотя БВ характеризуется полимикробными трансформациями, ключевым причинным микроорганизмом считается *G. vaginalis*, факультативно-анаэробная грамположительная (вариабельная) палочка, так как именно она определяет ведущую симптоматику БВ и основные патогенетические механизмы [6–9].

*G. vaginalis* обладает доказанной способностью к формированию на поверхности урогенитальной слизистой микробных биопленок. Биопленка (biofilm) – это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых связаны друг с другом при помощи выделяемого ими полимерного компонента внеклеточного матрикса [14–17]. Микроорганизмы образуют биопленку под влиянием многих факторов, включая возможность адгезии к поверхности, 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 кворум-сенсинга [18].

Как правило, в одной биопленке может одновременно находиться от 10 до 12 различных генотипов *G. vaginalis*, что обеспечивает ей большую длительность существования и жизнеспособность [14–16].

Именно биопленка служит убежищем для микроорганизмов, что приводит к образованию конгломератов бактерий, в массе своей обладающих патогенными для макроорганизма эффектами. Другие бактерии, в том числе *Atopobium vaginale*, оказываются втянутыми «предводителем» *G. vaginalis* в «преступное микробное сообщество» и составляют 40% массы биопленки. Прочие представители встречаются намного реже, в том числе бактерии, принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Ruminococcus*, *Veillonella* и *Streptococcus* [6, 11, 17]. Итак, *G. vaginalis* – основной участник и первопричина формирования подобных сообществ при БВ, и поэтому воздействие на нее является ключевым моментом терапевтического действия.

### Клиника и диагностика

Как правило, ведущий и часто единственный симптом БВ – обильные гомогенные бели, белого или серовато-белого цвета, с резким неприятным запахом гнилой рыбы, отмечаемые в течение продолжительного времени. В начале заболевания бели жидкие, белого цвета или с сероватым оттенком, но при рецидивирующем БВ (2 года и более) выделения желтовато-зеленоватые, напоминают творожистую массу, иногда пенные, тягучие и липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Объем белей в среднем составляет до 20 мл/сут, что десятикратно превышает норму. Выявление постоянных белей на фоне продолжительной противовоспалительной и/или антибактериальной терапии – важнейший диагностический критерий БВ. Однако важно знать, что почти у половины пациенток БВ протекает бессимптомно!

Четверть пациенток с БВ отмечают зуд в области наружных половых органов, жжение, диспареунию. Также могут беспокоить дизурия и болевые ощущения в области влагалища или промежности. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища (отечность и инфильтрация, диффузная или очаговая гиперемия, точечные кровоизлияния) при БВ отсутствуют. Иногда у женщин в постменопаузе обнаруживают мелкие красноватые пятнышки на слизистой оболочке. У 39% пациенток находят изменения влагалищной части шейки матки (цервицит, простую эрозию, эктропион, рубцовые деформации и др.) [6–8].

Современная диагностика БВ основывается на клинико-лабораторных сопоставлениях. Во всем мире для этого широко используют две системы сопоставлений – критерии Ричарда Амсея и соавт. (1983 г.) и критерии Роберта Нундента (Ньюдента) и соавт. (1993 г.).

До настоящего времени в России не проводят адекватной диагностики БВ, пренебрегая пробой с 10% КОН и влагалищной pH-метрией. Эти тесты в практическом здравоохранении почти всегда игнорируют, хотя верификация диагноза БВ без них попросту невозможна – это два из четырех критериев Амсея.

Диагностика на основании двух оставшихся критериев Амсея – наличия выделений из влагалища и обнаружения ключевых клеток при микроскопии мазков, окрашенных по Граму, – неизбежно приводит к диагностическим ошибкам. Ведь в каждом 2-м случае БВ протекает без выделений, а ключевые клетки приобретают диагностическое значение лишь в том случае, если их содержание в препарате более 20% [19]. Также не следует забывать, что далеко не всякий врач при лабораторной диагностике может отличить ключевую клетку от ложно ключевой. Таким образом, очевидно, что в диагностике БВ слишком часто допускаются как гипердиагностические, так и гиподиагностические ошибки.

Серологическая, иммуноферментная, культуральная, а также ДНК-диагностика имеют при БВ исключительно научный интерес.

### Подходы к терапии

Главная задача лечения БВ – выявить и по возможности устранить факторы патогенеза. И, несомненно, этиологическое лечение должно учитывать как возбудителя, так и его чувствительность к разным препаратам.

В соответствии с Международными рекомендациями по диагностике и лечению вульвовагинальных инфекций (2015 г.) [20] в качестве препарата 1-й линии терапии используется метронидазол или клиндамицин, в качестве альтернативной терапии – тинидазол, что подтверждено и другими рекомендациями [21, 22]. Лечение половых партнеров обычно не проводится. Клинические исследования показали, что лечение половых партнеров не влияет на успешность проводимого у женщины лечения, однако есть данные, что рецидивы БВ у женщин, чьи партнеры не получили лечения, возникают в 4 раза чаще [1, 4].

Подходы к лечению вагинитов и вагинозов претерпели значительную трансформацию в течение последних десятилетий – от местных спринцеваний антисептиками и системного применения антибиотиков до местного использования различных комбинированных препаратов [1–5, 10, 23–25].

Поскольку инфекционные заболевания половых путей женщин редко вызывает только один микроорганизм, гораздо чаще специалисту приходится иметь дело со смешанными рецидивирующими вагинитами, вызванными полимикробными ассоциациями. Поэтому для лечения рационально использовать концепцию физиологического подхода, основанную на локальном воздействии комбинированных вагинальных препаратов. Предпочтение терапии БВ в настоящее время отдается средствам 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. Также важно, что местное введение лекарственных средств снижает фармакологическую нагрузку на организм женщины [2, 26].

Оценка эффективности подобных комбинированных лекарственных средств продемонстрировала, что сочетание антибактериальных и противогрибковых компонентов достоверно обеспечивает меньшее количество рецидивов БВ: 52% при монотерапии против 33% при комбинированной терапии, с оценкой через 104 дня после лечения [27].

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

- 1) иметь широкий спектр действия в отношении возбудителей смешанных вагинальных инфекций: антибактериальным, противопротозойным и антимикотическим [28];
- 2) содержать эффективную дозируемую действующую компонентом и иметь кратность приема, достаточные для преодоления резистентности микроорганизмов [28];
- 3) оказывать минимальное воздействие на собственные лактобактерии; с целью повышения эффективности терапии следует проводить восстановление нормоценоза влагалищного биотопа [28, 29];
- 4) иметь лекарственную форму, комфортную для использования в целях повышения комплаентности [26, 29].

Среди широкого выбора зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств для интравагинального использования (более 120) особое место занимает комбинированный препарат Гайномакс. Это единственный на российском фармацевтическом рынке препарат с комбинацией двух активных компонентов – тинидазола и тиоконазола для локального воздействия.

По мнению ряда авторов, комбинированный препарат Гайномакс рекомендован как предпочтительное средство эмпирической терапии при инфекционных воспалительных и невоспалительных заболеваниях половых путей женщины [30–32]. Особенно актуально это для пациенток при планировании беременности и, в частности, в случаях репродуктивных потерь в анамнезе, а также перед проведением хирургического вмешательства на органах брюшной полости или малого таза [33, 34].

Оба активных компонента комбинированного препарата Гайномакс (тинидазол и тиоконазол) используются в качестве 1-й линии лечения смешанных вагинитов (БВ, кандидозный, трихомонадный вагинит). Гайномакс играет важную роль в лечении подобных вагинитов из-за возможности

немедленной терапии любого или даже всех трех типов смешанных вагинитов и/или неverified форм [26, 33]. Важным дополнительным преимуществом Гайномакса следует признать антимикотическое действие, которое позволяет предотвращать развитие кандидозных вагинитов после окончания лечения.

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 *Trichomonas vaginalis*, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp. и оказывает фунгицидное и бактерицидное действие. При этом установлено, что тиоконазол достоверно эффективнее угнетает зрелые клетки грибов рода *Candida* (стационарной фазы), чем миконазол и кетоконазол [35]. При сравнении пяти препаратов этого ряда (клотримазол, эконазол, кетоконазол, миконазол и тиоконазол) именно тиоконазол продемонстрировал наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и эффективность подавления грибов рода *Candida* [36]. 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 [37]. Также важно отметить, что бактерицидное действие тиоконазола сочетает в себе ингибирование биосинтеза эргостерола с прямым повреждением клеточной мембраны [38], что с точки зрения фармакологии и микробиологии является важным преимуществом. Тиоконазол вызывает подавление роста большинства возбудителей при концентрациях значительно ниже его МИК: например, рост *C. albicans* подавлялся на 70% при концентрациях тиоконазола 0,2 мкг/мл, в то время как его МИК составляет 6,2 мкг/мл [39]. 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 ( $p < 0,01$ ) [40].

Тинидазол – противопаразитарный препарат с противомикробным действием. 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 является наиболее современным представителем 5-нитро-имидазолов, используется благодаря более длительному периоду полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и благоприятному профилю 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) значительно выше в сравнении с терапией метронидазолом (500 мг по 2 раза в сут, 5 дней) – 94,5% vs 75% соответственно ( $p = 0,0013$ ) [41]. Таким образом, тинидазол имеет преимущество перед метронидазолом при лечении БВ, поскольку обладает лучшим фармакокинетическим профилем (более продолжительный  $T_{1/2}$ ) и более широким спектром антибактериальной активности [41]. С учетом указанных преимуществ тинидазол одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и рекомендован для лечения БВ в США и странах Европы [42, 43]. Важным достоинством тинидазола следует признать отсутствие влияния на лактофлору, даже в высоких разовых дозах (до 2 г) [44, 45].

Клинические испытания и последующие метаанализы показали, что терапия препаратом Гайномакс значительно повышала шансы клинического излечения БВ – в 20 раз (относительный риск – ОР 20,4; 95% доверительный интервал – ДИ 9,5–43,6), а также микробиологического излечения БВ – в 16 раз (ОР 15,5; 95% ДИ 7,6–31,5) [46]. Применение вагинальных суппозиториев Гайномакс обеспечивало клиническое излечение БВ (по критериям Амсея) у большинства пациенток (4 исследования,  $n = 209$ ,

ОР 20,39; 95% ДИ 9,54–43,57). Положительная клиническая динамика ассоциирована и со статистически достоверным улучшением данных микроскопического исследования по Ньюдженту (4 исследования,  $n = 209$ ; ОР 15,1; 95% ДИ 7,64–31,47). Безусловно, важно, что лишь в 1 из 4 исследований, включенных в приводимый метаанализ, описаны незначительные побочные эффекты. В целом побочные эффекты были отмечены у 3 из 209 пациенток и не приводили к необходимости прерывания или прекращения терапии [45]. Из положительных эффектов Гайномакса отмечается и отсутствие влияния на лактофлору [34].

Нельзя не отметить, что сходные позитивные результаты отмечены при терапии Гайномаксом и вульвовагинального кандидоза (ВВК), и трихомониаза [35, 36]. Эти исследования подтвердили, что терапевтическая эффективность 3- и 7-дневных курсов терапии Гайномаксом сопоставима [38], что подтверждено и отечественными авторами [33]. Также эффективность тиоконазола при ВВК подтверждена и в рамках международной программы клинических исследований по эффективности и безопасности тиоконазола (36 контролируемых исследований,  $n = 1041$ ) [40].

При этом очень важно, что короткие курсы предпочтительны, так как повышают приверженность лечению. При анализе данных по соблюдению рекомендаций врача пациентками было показано, что при терапии вульвовагинальных инфекций к 4-му дню происходило нарастание числа отказов от введения суппозиториев, и в целом 54% женщин не завершают предписанное лечение [47]. Поэтому именно 3-дневные курсы при сравнимой эффективности имеют преимущество, что подтверждается и клиническими исследованиями, а также снижается риск развития антибиотикорезистентности [28–30, 33].

Современные знания о микробиологических особенностях возбудителей БВ и ВВК, биохимических процессах, которые сопровождают все этапы патогенеза данных заболеваний, наконец привели к долгожданной эволюции устаревших схем терапии, к выработке комплексного подхода, который основан на достаточном количестве результатов исследований, накапливающихся десятилетиями. Применение комбинированной локальной терапии несифитической патологии вульвовагинальной зоны становится особенно актуальным на современном этапе. Использование локального комбинированного препарата (Гайномакс) с широким спектром действия позволяет врачам быть уверенными в быстром купировании симптомов и высокой эффективности терапии БВ и ВВК.

Таким образом, комбинированный препарат Гайномакс высокоактивен в отношении всех основных возбудителей вагинальных инфекций, обладает хорошими фармакокинетическими свойствами, определяющими преимущества в скорости бактерицидного действия перед другими антибактериальными и антимикотическими средствами, и доказанной эффективностью, в том числе при лечении смешанных инфекций, высоким профилем безопасности и поэтому может быть рекомендован для широкого применения при лечении БВ, ВВК, трихомониаза, а также вагинальных инфекций смешанной этиологии. Гайномакс эффективен при 3-дневном режиме приема, что обеспечивает ему дополнительные преимущества как при рутинном лечении БВ и вульвовагинальных инфекций, так и при проведении профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в хирургической гинекологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность Alexander Swidsinski (руководителю лаборатории молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета им. Гумбольдта, Берлин, Германия) за предоставленные материалы и оказанную помощь в подготовке данной статьи.

## Literature/References

1. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: GEOTAR-Media, 2014 [Serov V.N., Sukhikh G.T. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th Ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v.2.0. М.: Медиабюро Статус презенс, 2016 [Radzinsky V.E. Obstetric aggression v.2.0. Moscow: Mediabiuro Status prezens, 2016 (in Russian)].
3. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.: Status Praesens, 2014 [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. A guide for medical practitioners. Moscow: Status Praesens, 2014 (in Russian)].
4. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 130–6 [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginóz. Novaia paradigma. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 4: 130–6 (in Russian)].
5. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 2: 76–80 [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginóz: novye perspektivy v lechenii. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2011; 2: 76–80 (in Russian)].
6. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссия. Status Praesens. 2012; 7: 27–34 [Lipova E.V., Radzinskii V.E. Bakterial'nyi vaginóz: vseгда diskussii. Status Praesens. 2012; 7: 27–34 (in Russian)].
7. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012; 7 (10): e45201.
8. Мизны СА, Schwabke JR. *Gardnerella vaginalis*: still a prime suspect in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Curr Infect Dis Rep 2013; 15: 130–5. DOI: 10.1007/s11908-013-0318-4
9. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые представления о микробном биоценозе и возможности лечения. Медицинский совет. 2011; 17: 128–33 [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginóz: novye predstavleniia o mikrobnom biosotsiome i vozmozhnosti lecheniia. Meditsinskii sovet. 2011; 17: 128–33 (in Russian)].
10. Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изучения проблемы. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013; 7 (4): 20–4 [Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I., et al. Bacterial vaginosis: the state of knowledge of the problem. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivnyi. 2013; 7 (4): 20–4 (in Russian)].
11. Липова Е.В. Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога. Доктор.Ру. 2015; 1 (102): 30–4 [Lipova E.V. Diskussionnye voprosy bakterial'nogo vaginóza: vzgliad dermatovenerologa. Doktor.Ru. 2015; 1 (102): 30–4 (in Russian)].
12. Мизны СА, Schwabke JR. Suspected heterosexual transmission of bacterial vaginosis without seminal fluid exposure. Sex Transm Dis 2014; 41: 58–60.
13. Гомберг М.А., Ким Д.Г., Гуцин А.Е. Клинические особенности негонекоккового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнеров. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (6): 836–45 [Gomberg M.A., Kim D.G., Guschin A.E. Clinical features of nongonococcal urethritis in men associated with the presence of bacterial vaginosis in their sexual partners. Rus J Clin Dermatol Venereol. 2020; 19 (6): 836–45 (in Russian)]. DOI: 10.17116/klinderma202019061836
14. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, et al. Gardnerella Biofilm Involves Females and Males and Is Transmitted Sexually. Gynecol Obstet Invest 2010; 70: 256–63. DOI: 10.1159/000314015
15. Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, et al. Engineered Phage Endolysin Eliminates Gardnerella Biofilm Without Damaging Beneficial Bacteria in Bacterial Vaginosis Ex Vivo. Pathogens 2021; 10: 54. DOI: 10.3390/pathogens10010054
16. 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: 392–9.
17. 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: org/10.1016/j.idc.2009.01.004
18. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. Фарматека. 2020; 6: 34–42 [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern concepts of microbial biofilms. Pharmateca. 2020; 6: 34–42 (in Russian)].
19. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 24–31 [Savicheva A.M., Tapil'skaia N.I., Shipitsyna E.V., Vorob'eva N.E. Bakterial'nyi vaginóz i aerobnyi vaginit kak osnovnye narusheniia balansa vaginal'noi mikroflory. Osobennosti diagnostiki i terapii. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 5: 24–31 (in Russian)].
20. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. Available at: www.cdc.gov. Accessed: 25.01.2021.
21. 2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Available at: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2018/IUSTIvaginalDischargeGuidelines2018.pdf. Accessed: 25.01.2021.
22. 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)].
23. Phillips NA. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Recurrent Clinical Dilemma. J Womens Health (Larchmt) 2019; 28 (9): 1179. DOI: 10.1089/jwh.2019.7969
24. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, et al. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. Int J Pharm 2020; 587: 119659. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119659
25. Schwabke JR, Desmond RA. Tinidazole versus Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (3): 211.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.10.898
26. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2 (4): 314–20 [Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. Rus J Wom Child Health. 2019; 2 (4): 314–20 (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-314-32036
27. 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: org/10.1016/j.idc.2009.01.004
28. Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства», 2015 [Vaginal infections outside and during pregnancy. View of a gynecologist, dermatovenerologist and obstetrician. III Congress "Discussion issues of modern obstetrics", 2015 (in Russian)].
29. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ, 2019 [Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow: ROAG, 2019 (in Russian)].
30. Farah CH, D'Elia E, Trabulsi LR. Use of tinidazole/tioconazole combination in the treatment of vaginal infections caused by Trichomonas, Gardnerella vaginalis or Candida albicans. J Bras Ginecol. 1987; 97 (1–2): 43–7.
31. Leitzke G, Focchi J, Reitzfeld G, et al. Open non-comparative study of Tioconazole/Tinidazole vaginal cream in the treatment of vaginal infections due to Trichomonas vaginalis, Candida albicans and or Gardnerella vaginalis. J Bras Ginecol 1989; 99 (7): 303–7.
32. Sagayan S, Bravo SL, Fallarme A. Randomized, single-blind, one-centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of Gynomax (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment. In: The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China. November 12–15, 2009.
33. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 190–4 [Katkova N.Yu., Guseva O.I., Kachalina O.V., et al. Treatment of vaginitis during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2020; 4: 190–4 (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.4
34. 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 V.G., Zakharova T.V. Improving preoperative management of women with high-grade cervi-

- cal intraepithelial neoplasia. *Rus J Wom Child Health*. 2019; 2 (3): 243–6 (in Russian)].
35. Beggs WH. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 699–701.
36. Lefler E, Stevens DA. Inhibition and killing of *Candida albicans* in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 450–4.
37. Sud IJ, Feingold DS. Heterogeneity of action of mechanisms among antimycotic imidazoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20 (1): 71–4.
38. Marriot MS, Brammer KW, Faccini J, et al. Tioconazole, a new broad-spectrum antifungal agent: Preclinical studies related to vaginal candidiasis. *Gynak Rdsch* 1983; 23 (1): 1–11.
39. Jevons S, Gymer GE, Brammer KW, et al. Antifungal activity of tioconazole (UK-20,349), a new imidazole derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 597–602.
40. Henderson JT, Neilson W, Wilson AB, et al. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 1983; 23 (1): 42–60.
41. 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): 654–8.
42. 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.
43. Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 343–8.
44. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 27799. DOI: 10.3402/mehd.v26.27799
45. Kovachev S, Vatcheva-Dobrevski R. Efficacy of combined 5-nitroimidazole and probiotic therapy of bacterial vaginosis: randomized open trial. *Akush Ginekol (Sofia)* 2013; 52 (3): 19–26.
46. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиокконазола в лечении вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2020; 4: 214–22 [Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Baranov I.I., et al. The efficacy and safety of a combination of tinidazole and thioconazole in the treatment of vaginal infections. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 4: 214–22 (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.4.214-222
47. Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020 [Study “Evaluation of adherence to therapy for gynecological infections”. Moscow: Romir, 2020 (in Russian)].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Хрянин Алексей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ, президент РОО ААНД.  
E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

**Кнорринг Герман Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

**Aleksey A. Khryanin** – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University, President, Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists.  
E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

**German Yu. Knorring** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021