

## Современные возможности в терапии смешанного и аэробного вагинита

**И.А. Аполихина**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, [i\\_apolikhina@oparina4.ru](mailto:i_apolikhina@oparina4.ru)

**Е.А. Горбунова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, [el\\_gorbunova@oparina4.ru](mailto:el_gorbunova@oparina4.ru)

**З.Н. Эфендиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2978-043X>, [efendievaz@yandex.ru](mailto:efendievaz@yandex.ru)

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>2</sup> Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Смешанные вагиниты тесно связаны с повышением риска возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза, репродуктивных неудач, преждевременных родов, послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, а также цервикальных неоплазий. В статье рассмотрены основные проблемы диагностики и лечения заболевания, обусловленные в основном полиэтиологическим характером смешанных вагинитов и склонностью к рецидивирующему течению. Представлены эффективные тактики комплексного подхода и воздействия на все этиологические агенты смешанных вагинитов с минимальным влиянием на нормальную вагинальную микрофлору. В современной практике акушера-гинеколога предпочтение отдается комплексным препаратам, предназначенным для локального применения, а рациональный выбор лекарственной формы препарата обеспечивает максимальную комплаентность пациенток и эффективность лечения. Именно местные формы способствуют быстрой доставке действующего вещества в очаг воспаления и не оказывают системных эффектов, характерных для пероральных форм. На российском рынке зарегистрирован новый отечественный поликомпонентный препарат для лечения вагинитов и профилактики их развития. Его действие обусловлено комбинацией эффектов от входящих в состав компонентов, таких как метронидазол (500 мг), хлорамфеникол (200 мг), натамицин (150 мг), гидрокортизона ацетат (15 мг), благодаря которым препарат имеет широкий спектр этиотропных и симптоматических эффектов. В статье приведены результаты сравнительных клинических исследований по оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии. Согласно данным российских исследований, такая комбинация обеспечивает минимальный риск возникновения системных эффектов и максимально благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии в сравнении с применением пероральных лекарственных форм, что дает основание рекомендовать его для применения в клинической практике врача акушера-гинеколога.

**Ключевые слова:** смешанный вагинит, метронидазол, бактерии, грибы *Candida*, аэробный вагинит

**Для цитирования:** Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н. Современные возможности в терапии смешанного и аэробного вагинита. *Медицинский совет*. 2022;16(5):137–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis

**Inna A. Apolikhina**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, [i\\_apolikhina@oparina4.ru](mailto:i_apolikhina@oparina4.ru)

**Elena A. Gorbunova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, [el\\_gorbunova@oparina4.ru](mailto:el_gorbunova@oparina4.ru)

**Zulfiya N. Efendieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2978-043X>, [efendievaz@yandex.ru](mailto:efendievaz@yandex.ru)

<sup>1</sup> Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Institute for Professional Education at Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Mixed vaginitis is closely associated with an increased risk of pelvic inflammatory disease, reproductive failures, preterm births, postpartum infectious and inflammatory complications, and cervical neoplasia. The article considers the main issues of diagnosis and treatment of the disease, mainly caused by the polyetiological nature of mixed vaginitis and relapse tendencies. Effective techniques of integrated approach and impact on all etiological agents of mixed vaginitis with a minimal effect on the normal vaginal microflora are presented. In the modern obstetrics-gynecology practice, preference is given to combination drugs intended for topical use, and a rational choice of the dosage form ensures maximum patient compliance and treatment efficiency. It is topical dosage forms that contribute to the rapid delivery of the active substance to the inflammation site and do not have systemic effects characteristic of oral dosage forms. A new domestic multicomponent drug to treat vaginitis and prevent its

development has been provided a market authorization on the Russian market. Its action is ensured by combined effects of the components in its composition, such as metronidazole (500 mg), chloramphenicol (200 mg), natamycin (150 mg), hydrocortisone acetate (15 mg), due to which the drug provides a wide range of etiotropic and symptomatic effects. The article presents the results of comparative clinical studies on assessment of the efficacy, tolerability and safety of the drug in the treatment of vulvovaginitis of mixed etiology. The Russian studies showed that this combination provides a minimal risk of systemic effects and the most favourable safety and tolerability profile of therapy as compared to the oral dosage forms, which gives grounds to recommend it for use in the clinical obstetrics-gynecology practice.

**Keywords:** mixed vaginitis, metronidazole, bacteria, *Candida fungi*, aerobic vaginitis

**For citation:** Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Efendieva Z.N. Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Вагинит – это наиболее распространенное воспалительное заболевание нижнего отдела женского полового тракта, которое часто связано с дисбиозом влагалища. В амбулаторной практике каждая 3–4-я пациентка обращается к гинекологу по поводу вагинальных инфекций. Вагиниты, особенно при их осложненном течении, могут стать не только причиной снижения качества жизни женщины, но негативно отразиться на ее репродукции. Имеются данные об отрицательном влиянии вагинита на фертильность и корреляции с невынашиванием беременности. Отмечается, что в случае отсутствия соответствующей терапии воспаление может привести к таким последствиям, как возникновение эндометрита, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), развитию бесплодия, повышенному риску заболеваний инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), и даже к преждевременным родам (при беременности) [1].

Дополнительно подчеркивается, что клинические проявления вульвовагинитов, особенно с хроническим течением, разнообразны и могут проявляться в виде болевого синдрома, сопровождающегося изменениями в нервно-психическом состоянии больных (плохой сон, раздражительность, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость), нарушений сексуальной функции в виде аноргазмии, вагинизма, диспареунии у 50–70% женщин [2].

## ЭТИОЛОГИЯ ВАГИНИТОВ

Видовой состав и спектр инфекций, способных вызвать воспалительные заболевания женских половых органов, чрезвычайно широк [3]. Этиологическими агентами выступают бактерии (в 40–50% случаев), грибы рода *Candida* (20–25%), трихомонады и вирусы (10%) [4]. Среди возбудителей неспецифического вагинита выделяются *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и др. При смешанном вагините возможно сочетание анаэробов с *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*, также часто с ними ассоциируются генитальные мико- и уреоплазмы. Клиническая картина

при смешанном варианте часто характеризуется снижением числа и выраженности симптомов, что затрудняет диагностику и является причиной неэффективности терапии, способствует затяжному течению заболевания [5, 6]. Смешанный вагинит – это одновременное присутствие как минимум двух типов инфекционных агентов [2], что способствует нарушению вагинальной среды и приводит к появлению вагинальных симптомов. В соответствии с литературными данными, посвященными оценке возникновения и частоты смешанного вагинита, его доля колеблется в диапазоне от 4,4 до 35,1% [7].

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Перечисленные заболевания имеют тенденцию к рецидиву и хроническому течению. Часто при микстинфекциях возникает необходимость применять несколько лекарственных препаратов, что приводит к полипрагмазии и низкой комплаентности. Полиэтиологический характер смешанных вагинитов определяет потребность в терапевтическом комплексе нескольких этиотропных веществ. Клиницисты сходятся во мнении, что для лечения острого или хронического вагинита необходимы комбинированные препараты, которые бы воздействовали на патогенные микроорганизмы с минимальным влиянием на нормальную вагинальную микрофлору. Безусловно, наибольшая комплаентность наблюдается при назначении комбинации местных лекарственных средств в виде влагалищных таблеток или суппозиториев. К преимуществам местной терапии относят:

- быстрое попадание в очаг воспаления и быстрое начало воздействия;
- отсутствие системного действия с минимумом побочных эффектов;
- отсутствие противопоказаний (за исключением непереносимости компонентов препарата);
- профилактику возрастания резистентности возбудителей к назначаемому лекарственному средству;
- удобство и простоту применения.

Стоит отметить, что в ряде случаев местное применение способствует более быстрому разрешению клинической симптоматики. Дополнительно локальная терапия

комбинированными препаратами обеспечивает возможность использования малых доз antimicrobного компонента, эффективную концентрацию лекарственного вещества в очаге инфекции, широкий спектр действия, комфорт пациенток с экстрагенитальными заболеваниями.

Современные препараты, применяемые для лечения вагинитов различной этиологии, включают следующие лекарственные субстанции: противогрибковые, антибактериальные, antimicrobные и антипротозойные, противовоспалительные и противоаллергические вещества в форме моно- и комбинированных препаратов для перорального и интравагинального применения. Комбинированные препараты для интравагинального применения, представленные на российском рынке, включают следующие компоненты: гидрокортизона ацетат + метронидазол + натамицин + хлорамфеникол суппозитории вагинальные (Россия), тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолон натрия метасульфобензоат вагинальные таблетки (Франция), неомицин + орнидазол + преднизолон + эконазол вагинальные таблетки (Россия), неомицин + нистатин + полимиксин В капсулы вагинальные (Франция), метронидазол + миконазол вагинальные таблетки/капсулы/суппозитории (Турция, Молдова, Венгрия, Беларусь, Россия), тинидазол + тиоконазол вагинальные суппозитории (Турция), метронидазол + флуконазол суппозитории вагинальные (Россия), метронидазол + флуконазол + интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  суппозитории вагинальные (Россия), нифурател + нистатин вагинальные капсулы или крем (Италия). Препарат Таржифорт содержит четыре компонента, оказывающих синергический эффект при лечении смешанных вагинитов.

Метронидазол относится к производным 5-нитроимидазолов. Группа 5-нитроимидазолов является наиболее используемой среди нитроимидазолов вследствие выраженных антипротозойных и антибактериальных свойств. Препараты этой группы взаимодействуют с ДНК клеток патогенных микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот и оказывая бактерицидное действие [8, 9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метронидазол не действует на нормальную микрофлору, но сохраняет активность в отношении анаэробных бактерий, а также оказывает антирихмонадное действие [10]. Важной особенностью метронидазола является минимальный рост резистентности, несмотря на длительный опыт применения. Резистентность в отношении метронидазола является явлением нетипичным. Согласно данным исследования параметров динамики резистентности анаэробов к метронидазолу доля резистентных штаммов составляет менее 1%. Резистентность изолятов *Bacteroides* в Европе в 1990 г. по отношению к метронидазолу составляла 0%, в 2010 г. – 0,5%, в США в 1990 г. – 0%, в 2007 г. – также 0% [11]. В соответствии с европейскими рекомендациям (IUSTI) при бактериальном вагинозе назначают метронидазол (гель 0,75%) 5 г интравагинально в течение 5 дней [12]. Американские рекомендации CDC включают назначение метронидазо-

ла в дозировке 500 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней<sup>1</sup>. При этом стоит отметить, что при сравнении эффективности и безопасности применения метронидазола в двух лекарственных формах – таблеток для перорального применения и геля для интравагинального применения – у пациенток, получавших таблетки, отмечали выраженные системные нежелательные реакции (изменение вкуса, боль в груди, газообразование, ночную потливость, сильную головную боль), в то время как в группе больных, получавших терапию метронидазолом для интравагинального применения, системных реакций не было отмечено [13]. Также описано, что пероральное применение метронидазола, как и других производных 5-нитроимидазолов, может ассоциироваться с такими нежелательными явлениями, как тошнота, боль в животе, металлический привкус во рту. По данным фармакокинетических исследований средние пиковые концентрации в плазме составляли 15,6 мкг/мл для пероральной формы, 1,9 мкг/мл и 1,9 мкг/мл – для интравагинальных форм. Среднее время достижения пиковой концентрации составило 1,2 ч для пероральной формы, 11,1 ч и 20,1 ч – для интравагинальных форм [14]. Для вагинальных форм было продемонстрировано приблизительно 20% биодоступности. Следовательно, метронидазол в интравагинальной форме является лучшим выбором для терапии персистирующей и возвратной форм бактериального вагиноза (уровень доказательности В).

Хлорамфеникол – антибактериальный препарат с бактериостатическим действием, который имеет широкий спектр активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, в т. ч. типичных для кишечной флоры, а также в отношении хламидий, риккетсий, спирохет и т. д. [15]. Препарат подавляет синтез белков микроорганизмов и тормозит процесс формирования пептидной цепи [16]. Помимо бактериальной активности, есть данные, свидетельствующие о потенциальном противогрибковом действии хлорамфеникола. В работе M.R. Joseph et al., опубликованной в 2015 г., *in vitro* было продемонстрировано торможение грибкового роста в 73,3% случаев (всего исследовалось 30 штаммов грибов), для каспофунгина этот параметр составил 83,3%, для кетоконазола – 70% [17]. Топическое применение хлорамфеникола в гинекологии характеризуется высоким профилем безопасности, что подтверждается данными исследований, включавших в т. ч. беременных [18]. При интравагинальном применении хлорамфеникол практически не всасывается. Результаты системного анализа абсорбции хлорамфеникола, вводимого во влагалище, показали значение близкое к нулевому [19]. Системные побочные эффекты при интравагинальном применении не описаны.

Натамицин – полиеновый антимикотик из группы макролидов, который имеет фунгицидное дозозависимое действие. В спектр активности этого препарата входит большинство дрожжеподобных грибов (*Candida spp.*,

<sup>1</sup> Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/trichomoniasis.htm>.

*Rhodotorula spp.* и проч.), дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*), мицелиальные грибы (*Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*), простейшие (трихомонады, акантамебы и проч.) [20]. Натамицин связывается с клеточными мембранами грибов, нарушая их целостность и функции, что приводит к изменению проницаемости и гибели клеток, а также оказывает фунгистатическое действие и не имеет при этом системного воздействия. Резистентность к натамицину в клинической практике не встречается. Кроме того, топические полиены, к которым относится натамицин, в отличие от других групп антимикотиков безопасны для беременных и плода [21].

Гидрокортизона ацетат – глюкокортикостероид (ГКС) с выраженными противовоспалительными свойствами (обезболивающим, антиэкссудативным, противоотечным и противозудным) [22]. В отличие от уже перечисленных компонентов Таржифорт, гидрокортизон отвечает не за этиологическую, а за симптоматическую и патогенетическую составляющую терапии. Высокая противовоспалительная эффективность делает данную группу уникальным инструментом быстрого устранения таких симптомов, как зуд и жжение. Для гинекологического применения используется субстанция с невысокой активностью и определенными гидрофильными свойствами, ограничивающими абсорбцию с поверхности слизистой и, следовательно, минимизирующими риск системных побочных реакций. Таким образом, гидрокортизона ацетат, являясь глюкокортикостероидом с низкой активностью, безопасен для длительного применения на больших площадях поверхности слизистой влагалища и вульвы [23], при этом достаточен для нивелирования симптомов воспаления. В качестве топического средства гидрокортизон по силе действия относится к самым слабым препаратам (VII класс согласно Американской классификации) [24], обеспечивая эффективный фармакологический ответ с низким риском системных побочных реакций. Клинический опыт интравагинального применения препаратов гидрокортизона показывает безопасность местного применения препарата в гинекологии, что подтверждается результатами опубликованных научных работ [25].

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ТАБЛЕТКИ И СУППОЗИТОРИИ)

Применение комбинированной топической терапии для лечения вагинальных инфекций основано на ее доказанных преимуществах. Так, одновременное применение антибактериальной и противогрибковой терапии позволяет значительно снизить частоту рецидивов вагинита по сравнению с монотерапией [26].

Для интравагинальных препаратов характерно большое разнообразие лекарственных форм: крем, гель, суппозиторий, вагинальная таблетка и желатиновая капсула. Рациональный выбор лекарственной формы вагинального препарата должен быть обоснован целями фармакотерапии, химической природой активного вещества, а также

предполагать приверженность терапии. Увеличению приверженности терапии способствуют назначение комбинированных препаратов и удобство применения лекарственной формы, которую можно определить как «set it and forget it» (англ., установить и забыть).

### СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ВАГИНАЛЬНОЙ ТАБЛЕТКИ И СУППОЗИТОРИЯ

Для того чтобы лекарственное средство было активным, оно должно перейти в свободную, растворенную форму. Различия в механизмах диспергирования и растворения двух лекарственных форм (вагинальных таблеток и суппозиториев) схематично представлены на рис.

Обычные вагинальные таблетки представляют собой твердую лекарственную форму. Растворению и полному высвобождению активных веществ из гидрофильной матрицы предшествует этап дезинтеграции, дефрагментации, в его основе лежит взаимодействие вспомогательного вещества, дезинтегратора, с водой. Объем вагинального содержимого для этой цели недостаточен, поэтому при применении вагинальной таблетки необходимо сначала обильно ее смочить [27].

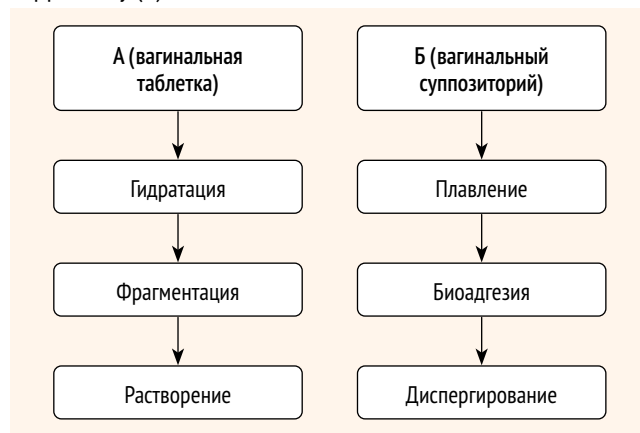
В основе высвобождения активных ингредиентов из вагинального суппозитория лежит другое свойство – плавление при температуре тела. Другими словами, вагинальные суппозитории (на липофильной/дифильной основе) расплавляются под действием температуры тела, за счет чего достигаются биоадгезия и последующее растворение действующего вещества. Основные отличия двух лекарственных форм суммированы в табл.

Практика показывает, что представлению о лекарственной форме с высокими показателями приверженности терапии соответствует вагинальный суппозиторий. Привлекательной особенностью этой формы является сочетание нескольких свойств:

- достаточная твердость при комнатной температуре и в момент введения для преодоления упругости тканей;

- **Рисунок.** Последовательность событий, приводящих к высвобождению активных веществ из вагинальной таблетки (А) и вагинального суппозитория (В)

- **Figure.** Sequence of events resulting in the release of active substances from a vaginal tablet (A) and a vaginal suppository (B)



● **Таблица.** Фармацевтические и фармакологические особенности лекарственных форм в виде вагинальных таблеток и вагинальных суппозитория

● **Table.** Pharmaceutical and pharmacological features of vaginal tablet and vaginal suppository formulations

Свойства	Таблетки	Суппозитории
Необходимость смачивания	+	–
Степень адгезии к слизистой	xx	xxxx
Биоадгезивный эффект	–	выражен
Вспомогательные компоненты	много	1 или 2
Применение при атрофическом вагините	–	+
Перцептивные свойства	возможны дискомфорт, жжение	комфортное введение

■ способность переходить от твердого состояния к жидкому, минуя «мазевидную» стадию размягчения;

■ достаточная вязкость при плавлении или растворении суппозитория при температуре тела с целью замедления седиментации и равномерного распределения активных веществ по слизистой оболочке влагалища.

Таким образом, для препаратов интравагинального применения большое значение имеет их основа, в этом качестве оптимальными являются полусинтетические глицериды – Суппоцир АМ. Вещество расплавляется под действием температуры тела и, как описано выше, способствует равномерному распределению действующих компонентов препарата на слизистой. Удобство применения суппозитория на этой основе повышает приверженность пациенток к лечению [28].

В 2020 г. в России был зарегистрирован новый отечественный препарат для интравагинального лечения вагинитов и профилактики их развития – Таржифорт (ОАО «Авексима»). Его действие обусловлено комбинацией эффектов от входящих в состав компонентов: метронидазол (500 мг), хлорамфеникол (200 мг), натамицин (150 мг), гидрокортизона ацетат (15 мг). Проведены сравнительные клинические исследования по оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата при лечении вульвовагинитов.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании оценивались эффективность и безопас-

ность суппозитория Таржифорт в 2 группах пациенток ( $n = 360$ ) в возрасте 18–45 лет с острым вагинитом. Первая группа получала суппозитории Таржифорт, вторая – вагинальные таблетки, содержащие неомицина сульфат, тернидазол, нистатин и преднизолона сульфобензоат натрия (Тержинан) в течение 10 дней. Полученные результаты свидетельствовали о том, что эффективность Таржифорт в форме вагинальных суппозитория по показателям, влияющим на качество жизни пациенток, в первой группе была не ниже, чем во второй (боль отсутствовала у 98,3%, жжение – у 97,8%, зуд – у 98,9% пациенток группы Таржифорт и у 98,3, 97,8 и 95,4% пациенток группы сравнения). По скорости купирования боли (на 1,3 дня быстрее в группе Таржифорт,  $p = 0,01$ ) и жжения (на 1 день быстрее в группе Таржифорт,  $p = 0,04$ ) показатели существенно выше, чем у пациенток, получавших вагинальные таблетки [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый отечественный комбинированный лекарственный препарат Таржифорт выпускается в удобной лекарственной форме «суппозитории вагинальные» и соответствует современным критериям терапии аэробных, кандидозных и смешанных вагинитов. Благодаря входящим в состав компонентам (хлорамфеникол, метронидазол, натамицин и гидрокортизона ацетат) препарат обеспечивает широкий спектр этиотропных (противомикробный, противопротозойный, противогрибковый) и симптоматических (противовоспалительный, обезболивающий, противоэкссудативный, противоотечный и противозудный) эффектов. Используемая суппозиторная основа (полусинтетический глицерид Суппоцир АМ) обеспечивает равномерное распределение и удержание действующих компонентов препарата на слизистой влагалища для достижения фармакологического эффекта. Незначительный уровень системной абсорбции активных компонентов Таржифорт обеспечивает минимальный риск системных эффектов и, соответственно, максимально благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии в сравнении с применением пероральных лекарственных форм.



Поступила / Received 01.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 15.03.2022

## Список литературы / References

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(1):69–76. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-11009>.
2. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Integral assessment of the condition of the vaginal microbiota. Diagnosis of opportunistic vaginitis. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2020;8(1):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-11009>.
3. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Донников А.Е. Вульвовагин смешанной этиологии и реальная клиническая практика. *Гинекология.* 2020;22(4):82–87. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200307>.
4. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Donnikov A.E. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. *Gynecology.* 2020;22(4):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200307>.
5. Itriyeva K. Evaluation of vulvovaginitis in the adolescent patient. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(7):100836. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100836>.
6. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women. *Compr Ther.* 1999;25(6–7):335–346. <https://doi.org/10.1007/bf02944280>.
7. Neal C.M., Kus L.H., Eckert L.O., Peipert J.F. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):114–122. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.001>.

6. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов. *Гинекология*. 2010;(1):12–15. Kira E.F. Combined therapy of infectious diseases of female genital organs. *Gynecology*. 2010;(1):12–15. (In Russ.)
7. Qi W., Li H., Wang C., Li H., Zhang B., Dong M. et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.
8. Gajdács M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules*. 2019;24(5):892. <https://doi.org/10.3390/molecules24050892>.
9. Ertabaklar H., Yaman Karadam S., Malatyali E., Ertuğ S. Investigation of in vitro metronidazole resistance in the clinical isolates of *Trichomonas vaginalis*. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(4):552–558. <https://doi.org/10.5578/mb.30140>.
10. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115–119. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.05.005>.
11. Gajdács M., Spengler G., Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025>.
12. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
13. duBouchet L., McGregor J.A., Ismail M., McCormack W.M. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *Sex Transm Dis*. 1998;25(3):176–179. <https://doi.org/10.1097/00007435-199803000-00012>.
14. Alper M.M., Barwin B.N., McLean W.M., McGilveray I.J., Sved S. Systemic absorption of metronidazole by the vaginal route. *Obstet Gynecol*. 1985;65(6):781–784. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4000568/>.
15. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ченкуров М.С. Хлорамфеникол: новые возможности старого препарата. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):81–94. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.81-94>. Zyryanov S.K., Butranova O.I., Chenkurov M.S. Chloramphenicol: new possibilities of the old drug. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(11):81–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.81-94>.
16. Sood S. Chloramphenicol – A Potent Armament Against Multi-Drug Resistant (MDR) Gram Negative Bacilli? *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):DC01–DC3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14989.7167>.
17. Joseph M.R., Al-Hakami A.M., Assiry M.M., Jamil A.S., Assiry A.M., Shaker M.A., Hamid M.E. In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. *J Mycol Med*. 2015;25(1):17–22. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.10.019>.
18. Thomseth V., Cejvanovic V., Jimenez-Solem E., Petersen K.M., Poulsen H.E., Andersen J.T. Exposure to topical chloramphenicol during pregnancy and the risk of congenital malformations: a Danish nationwide cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):651–653. <https://doi.org/10.1111/aos.12737>.
19. Harauchi S., Osawa T., Kubono N., Itoh H., Naito T., Kawakami J. Transfer of vaginal chloramphenicol to circulating blood in pregnant women and its relationship with their maternal background and neonatal health. *J Infect Chemother*. 2017;23(7):446–451. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.03.015>.
20. Welscher Y.M., Jones L., van Leeuwen M.R., Dijksterhuis J., de Kruijff B., Eitzen G., Breukink E. Natamycin inhibits vacuole fusion at the priming phase via a specific interaction with ergosterol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2618–2625. <https://doi.org/10.1128/aac.01794-09>.
21. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В., Сошников А.В., Малышев В.В., Заславская М.И., Сергеева А.В. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):190–194. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.190-194>. Katkova N.Yu., Guseva O.N., Kachalina O.V., Soshnikov A.V., Malyshev V.V., Zaslavskaya M.I., Sergeeva A.V. Treatment for vaginitis in pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(4):190–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.190-194>.
22. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность в гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):166–172. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.166-172>. Zyryanov S.K., Butranova O.I. Topical glucocorticosteroids: efficacy and safety in gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(5):166–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.166-172>.
23. Rathi SK, D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):251–259. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97655>.
24. Радзинский В.Е. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по лечению женщин с жалобами на выделения из влагалища. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2013;(1):83–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-zarubezhnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-zhenschin-s-zhalobami-na-vydeleniya-iz-vlagalischa-pod-redaktsiyey-e>. Radzinskiy V.E. Review of foreign clinical guidelines for the treatment of women complaining of vaginal discharge. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2013;(1):83–96. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-zarubezhnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-zhenschin-s-zhalobami-na-vydeleniya-iz-vlagalischa-pod-redaktsiyey-v-e>.
25. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(3):39–45. <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>. Kira E.F., Khalturnina Yu.V. Modern therapeutic options in the treatment of bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>.
26. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. *ПМЖ*. 2019;2(4):314–320. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy\\_vybor\\_vaginalnogo\\_preparata\\_rol\\_y\\_lekarstvennoy\\_formy/](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy_vybor_vaginalnogo_preparata_rol_y_lekarstvennoy_formy/). Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. *RMJ*. 2019;2(4):314–320. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy\\_vybor\\_vaginalnogo\\_preparata\\_rol\\_y\\_lekarstvennoy\\_formy/](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy_vybor_vaginalnogo_preparata_rol_y_lekarstvennoy_formy/).
27. Zaveri T., Primrose R.J., Surapaneni L., Ziegler G.R., Hayes J.E. Firmness Perception Influences Women's Preferences for Vaginal Suppositories. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):512–529. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6030512>.
28. Choudhury A., Das S., Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int J Pharm Tech Res*. 2011;3(2):1033–1044. Available at: [https://sphinx.sai.com/vol3.no2/pharm/pharmpdf/PT=62\(1033-1044\)AJ11.pdf](https://sphinx.sai.com/vol3.no2/pharm/pharmpdf/PT=62(1033-1044)AJ11.pdf).
29. Аполихина И.А., Саидова А.С., Куликов И.А., Баранов И.И. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):143–150. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150>. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Kulikov I.A., Baranov I.I. The use of a new topical combination drug (metronidazole + chloramphenicol + natamycin + hydrocortisone acetate) for the treatment of vaginitides of various etiologies. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(7):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150>.

#### Вклад авторов:

Написание текста – Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.

Обзор литературы – Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.

Перевод на английский язык – Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.

Редактирование – Аполихина И.А.

#### Contribution of authors:

Text development – Inna A. Apolikhina, Elena A. Gorbunova, Zulfiya N. Efendieva

Literature review – Elena A. Gorbunova, Zulfiya N. Efendieva

Translation into English – Elena A. Gorbunova, Zulfiya N. Efendieva

Editing – Inna A. Apolikhina

---

**Информация об авторах:**

**Аполихина Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; i\_apolikhina@oparina4.ru

**Горбунова Елена Алексеевна**, врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; el\_gorbunova@oparina4.ru

**Эфендиева Зулфия Нурудиновна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; efendievaz@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Inna A. Apolikhina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute for Professional Education at Sechenov First Moscow State Medical University; i\_apolikhina@oparina4.ru

**Elena A. Gorbunova**, Obstetrician-Gynecologist, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; el\_gorbunova@oparina4.ru

**Zulfiya N. Efendieva**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; efendievaz@yandex.ru