

Неспецифические вагинальные инфекции смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста: особенности микробного пейзажа и результаты местной комбинированной терапии

И.М. Хисматулина¹, С.А. Лисовская^{1,2}, Я.Э. Герман³, М.М. Мукминова¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

² ФБУН Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань

Nonspecific vaginal infections of mixed etiology in women of reproductive age: features of the microbial landscape and results of topical combination therapy

I.M. Khismatulina¹, S.A. Lisovskaya^{1,2}, I.E. German³, M.M. Mukminova¹

¹ Kazan State Medical University, Russia

² Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

³ Kazan State Medical Academy, Russia

Аннотация

Цель: проанализировать данные клинико-лабораторных исследований и результаты местной терапии вагинальных инфекций смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста, комбинированным препаратом клотримазола и метронидазола.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании анализировались данные медицинских карт и журналов учёта микробиологических исследований за 2024 г. Пациентки с неспецифическими вагинальными инфекциями смешанной этиологии (n=35) получали местную терапию фиксированной комбинацией клотримазола и метронидазола в форме геля. Длительность наблюдения составила 3 недели.

Результаты. При местном применении вагинального геля к моменту окончания терапии полностью регрессировали клинические симптомы и лабораторные показатели, pH вагинальных выделений снизился до $3,9 \pm 0,7$ ($p=0,016$), аминотест был отрицательным у всех больных. После лечения у всех пациенток произошло микробиологическое излечение, при этом у 27 (77,2%) достигнута эрадикация грибково-бактериальных ассоциаций *C. albicans* и *Gardnerella* spp. Серьёзных побочных эффектов не зарегистрировано. **Вывод.** Местная терапия комбинацией клотримазола и метронидазола была эффективна и безопасна, клинико-лабораторное излечение произошло у всех 35 пациенток (100%).

Ключевые слова

Смешанный вагинит, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метронидазол, клотримазол, грибково-бактериальные ассоциации, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*.

Summary

Aim. To analyze the data of clinical and laboratory studies and the results of local therapy of vaginal infections of mixed etiology in women of reproductive age with a fixed combination of clotrimazole and metronidazole gel.

Material and methods. Data from medical records and microbiological research data for 2024 was analyzed in a retrospective study. Patients with non-specific vaginal mixed infections received topical therapy with clotrimazole+metronidazole gel (n=35). The duration of follow-up of patients, according to outpatient records, was 3 weeks. **Results.** Clinical symptoms and laboratory parameters completely regressed, pH of vaginal secretions decreased to 3.9 ± 0.7 ($p=0.016$), aminotest was negative in 35 (100%) patients by the end of local therapy with vaginal gel (clotrimazole+metronidazole). After treatment, microbiological eradication was achieved in all 35 (100%) patients, while eradication of fungal-bacterial associations of *C. albicans* and *Gardnerella* spp. was achieved in 27 (77.2%). No serious side effects have been reported.

Conclusion. Local therapy with a fixed combination of clotrimazole and metronidazole gel was effective and safe, clinical and laboratory treatment occurred in all 35 patients (100%).

Keywords

Mixed vaginitis, bacterial vaginosis, vulvo-vaginal candidiasis, metronidazole, clotrimazole, fungal-bacterial associations, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*

Актуальность

Неспецифические инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой, занимают ведущее место среди заболеваний влагалища. Так, кандидозный вульвовагинит диагностируется в 17-45% случаев, а бактериальный вагиноз поражает до 80% женщин репродуктивного возраста [1-4]. Состояние, при котором клинические симптомы ассоциированы с одновременным присутствием в этиологической структуре двух и более микробных агентов, называется смешанным вагинитом и встречается в 4,4-35,1%. Чаще всего смешанный вагинит возникает при сочетании кандидозной инфекции с проявлениями бактериального вагиноза [1,5].

Ряд исследователей указывают на антагонистические и синергические взаимодействия, протекающие между видами, участниками инфекционного процесса при смешанных вагинитах [5-8]. Группа микроорганизмов по-разному воздействуют на иммунную систему по сравнению с одиночным патогеном. Например, высказано предположение, что *Candida albicans* может подавлять местный иммунный ответ хозяина, позволяя условно-патогенной микрофлоре размножаться и приводить к появлению клинических симптомов. При недостатке бактерий *Lactobacillus* снижается концентрация молочной кислоты, рН влагалища сдвигается в щелочную сторону, что способствует увеличению количества *Gardnerella vaginalis*. В синергизме с анаэробами *G. vaginalis* вырабатывает ваголизин, действующий на эпителий влагалища цитотоксически и усиливающий активность гарднерелл более чем в 250 раз. Кроме того, *G. vaginalis* в ассоциации с *Lactobacterium* вырабатывают цитолизин, разрушающий клетки влагалищного эпителия. Кроме того, характер межвидовых взаимодействий между бактериями и грибами может определять устойчивость популяций к внешним воздействиям [9]. Именно образование микробных ассоциаций по типу биоплёнок позволяет бактериям переносить разрушительные для монокультур условия внешней среды. Возникают трудности в подборе эмпирической терапии. Повышение распространённости смешанного вагинита, вызванного грибково-бактериальной флорой, обуславливает необходимость обновления подходов к лабораторной диагностике и лечению данного заболевания [9-12].

Всё вышеизложенное обуславливает необходимость поиска комбинированных препаратов широкого спектра действия для лечения смешанных вагинитов. Так, фиксированная комбинация клотримазола и метронидазола

(гель «Метрогил Плюс», производства Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия), зарегистрированный в России для лечения вагинальных инфекций различной этиологии, имеет в своём составе как противомикробный, так и противогрибковый компонент. Метронидазол активен в отношении простейших и анаэробов, в том числе *Gardnerella vaginalis*, а клотримазол обладает высокой фунгицидной активностью против *Candida* spp., воздействуя таким образом на основные группы возбудителей смешанных вагинитов [13].

Цель: проанализировать данные клинико-лабораторных исследований и результаты местной терапии вагинальных инфекций смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста комбинированным препаратом (гель клотримазол+метронидазол).

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ медицинских карт и журналов учёта микробиологических исследований за 2024 г. Длительность наблюдения, согласно записям в медицинской документации, составила 3 недели. Группы исследования формировались с учётом возрастного-половых характеристик пациенток, наличия клинических проявлений и лабораторных данных.

Критерии включения: проанализированы медицинские карты и результаты микробиологических анализов женщин репродуктивного возраста старше 18 лет.

Критерии невключения: для анализа не отбирались карты женщин моложе 18 лет; страдавших тяжёлыми соматическими заболеваниями, а также инфекциями, передаваемыми половым путём, вызванными облигатными возбудителями; лиц с повышенной чувствительностью к компонентам препарата; беременных и находившихся в состоянии лактации.

На первом этапе исследования были проанализированы карты медицинского профилактического осмотра и данные микробиологических анализов студенток Казанского государственного медицинского университета в количестве 150 штук. На втором этапе была исследована медицинская документация лиц с вагинальной инфекцией смешанной этиологии в целях изучения успешности терапии гелем. В картах были зафиксированы данные жалоб и анамнеза, объективного осмотра, лабораторных исследований, побочные эффекты от терапии, сроки клинического и микробиологического излечения.

Контрольная группа была сформирована

по данным медицинской документации 30 женщин без клинических проявлений вагинальных инфекций, для оценки значений лабораторных показателей.

По данным медицинских карт были проанализированы результаты местной терапии вагинальных инфекций смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста ($n=35$) препаратом клотримазол+метронидазол, гель интравагинально в дозе 5 г 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 дней [13].

В параметры исследования были включены следующие показатели:

- 1) сроки разрешения клинических проявлений (зуда, эритемы, отёка, эрозий, трещин, вагинальных выделений), в днях;
- 2) рН-метрия влагалищных выделений, до и после лечения;
- 3) аминотест, до и после лечения;
- 4) микроскопическое исследование, до и через 14 дней после окончания лечения;
- 5) микробиологическое исследование, до и через 14 дней после окончания лечения;
- 6) результаты терапии после окончания исследования.
- 7) количество пациенток с общими нежелательными явлениями, зафиксированными до окончания лечения и в течение 2 недель после его окончания;
- 8) количество пациенток с местными нежелательными явлениями, зарегистрированными до окончания терапии.

Клиническое излечение – регресс клинических проявлений к концу терапии, лабораторные критерии излеченности – отрицательные микроскопические результаты, отсутствие или снижение титра до $<10^{1-2}$ КОЕ/тамп. условно-патогенных микроорганизмов по данным микробиологического исследования через 14 дней после окончания лечения [1–3].

Статистический анализ медико-биологических данных – результаты были обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 12.0). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. Для сравнения выборок использован t -критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы – соответствующий $p < 0,05$.

В соответствии с правилами надлежащей клинической практики ретроспективный вид

анализа не требует предварительного разрешения Локального этического комитета на его проведение, так как предусматривает сбор и аналитику ретроспективных данных «реальной клинической практики» без наблюдения за пациентами в реальном времени [14–19].

Результаты

В основную группу вошли 35 пациенток с клиническими проявлениями вагинальных инфекций смешанной этиологии (вульвовагинальный кандидоз+бактериальный вагиноз)¹ от 21 до 43 лет (средний возраст – $24,2 \pm 5,5$ лет), продолжительность жалоб $14,3 \pm 8,3$ дней, длительность заболевания $2,7 \pm 1,5$ лет, частота рецидивов $1,9 \pm 0,7$ раз в год (табл. 1).

Контрольную группу составили 30 здоровых женщин от 21 до 52 лет (средний возраст – $27,6 \pm 11,5$ лет), без клинических проявлений вагинальных инфекций для оценки значений лабораторных показателей.

По данным анамнеза, пациентки основной группы достоверно чаще ($p < 0,05$) были сексуально активны $88,6\%$ ($n=31$), использовали барьерные средства контрацепции $22,6\%$ ($n=7$) и не имели постоянного полового партнёра $9,7\%$ ($n=3$), чем женщины контрольной группы. Сопутствующие соматические заболевания были выявлены у большинства молодых женщин репродуктивного возраста в обеих группах – $68,6\%$ ($n=24$) и $66,7\%$ ($n=20$) соответственно, однако достоверных различий между ними не было. Нарушения менструального цикла $31,4\%$ ($n=11$) и предшествующий приём антибиотиков $28,6\%$ ($n=10$) достоверно чаще встречались у пациенток с неспецифическими инфекциями влагалища, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) (табл. 1).

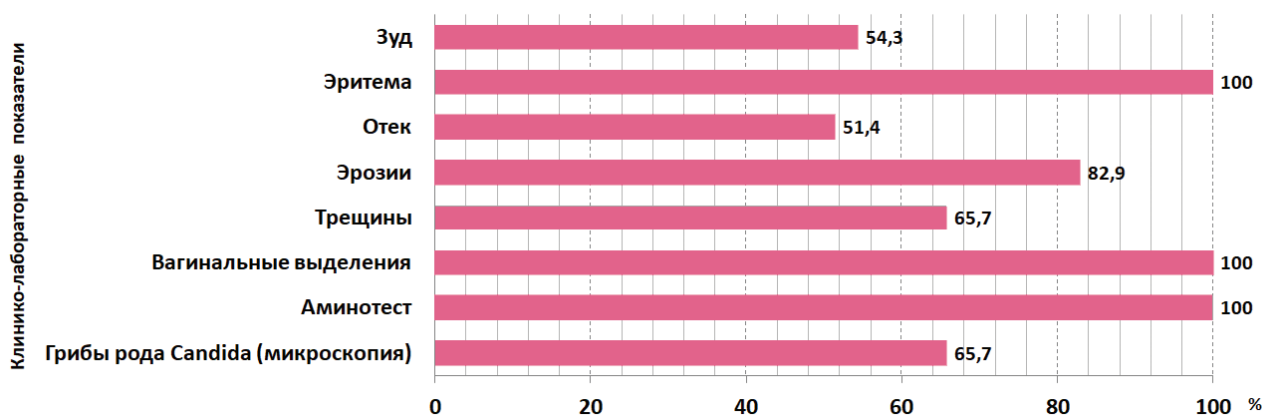
Клиническая картина неспецифических инфекций влагалища смешанной этиологии характеризовалась наличием симптомов: зуд – $54,3\%$ ($n=19$), эритемы – 100% ($n=35$), отёка – $51,4\%$ ($n=18$), эрозий – $82,9\%$ ($n=29$), трещин – $65,7\%$ ($n=23$) и белых вагинальных выделений, иногда с «рыбным запахом» – 100% ($n=35$). Отмечалось достоверное смещение рН в щелочную сторону – $5,7 \pm 0,2$ ($p=0,001$), аминотест был положительным у всех пациенток основной группы – 100% ($n=35$) (рис. 1).

По данным микроскопического исследования вагинальных мазков, у пациенток обнаруживалось достоверно высокое относитель-

¹ В37.3 – Кандидоз вульвы и вагины, N76 – Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы, N89 – Другие невоспалительные болезни влагалища, диагноз установлен согласно критериям, указанным в Федеральных клинических рекомендациях [1–3].

Таблица 1. Характеристика участников в группах исследования до лечения

Характеристика	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=30)		p
Общие характеристики					
Возраст, лет	24,2±5,5		27,6±11,5		0,789
Индекс массы тела	21,1±1,7		19,9±2,1		0,658
Данные анамнеза					
Наличие регулярной половой жизни, % (n), из них:	абс.	%	абс.	%	p
использование барьерной контрацепции, (n)	7	22,6	3	15,8	<0,001
отсутствие постоянного полового партнёра, % (n)	3	9,7	2	10,5	<0,001
Наличие сопутствующих заболеваний, % (n)	24	68,6	20	66,7	0,106
Нарушения менструального цикла, % (n)	11	31,4	3	10,0	<0,001
Предшествующий приём антибиотиков, % (n)	10	28,6	2	6,7	<0,001

**Рис. 1. Клиничко-лабораторные показатели пациентов в основной группе до лечения**

но контрольной группы содержание лейкоцитов $20,2 \pm 9,2$ ($p=0,073$) и эпителиальных клеток $15,1 \pm 2,5$ ($p<0,001$), выявлялись ключевые клетки $1,8 \pm 0,5$ в поле зрения. Микроскопически грибы рода *Candida* были идентифицированы в 65,7% ($n=23$) случаев (табл. 2).

По данным микробиологического культурального исследования в группе пациентов с клиническими проявлениями вагинальных инфекций смешанной этиологии, бактериальный спектр был представлен следующими микроорганизмами. Грамотрицательная флора: семейство *Lactobacillaceae* – 35 (100%); семейство *Enterobacteriaceae*, включая *Esherichia coli* – 6 (17,2%) и *Klebsiella* spp. – 4 (11,4%); семейство *Bifidobacteriaceae*, включая *Bifidobacterium* spp. – 5 (14,3%) и *Gardnerella* spp. – 24 (68,5%). И грампо-

ложительная флора: семейство *Micrococcaceae* – 10 (28,6%), включая: *Staphylococcus aureus* – 3 и *S. epidermidis* – 7; Семейство *Streptococcaceae*: род *Streptococcus* – 2 (5,7%), включая: β -гемолитический стрептококк. Помимо бактериальной флоры в микробиологических посевах встречались дрожжевые грибы рода *Candida* в 29 случаях, что составило 83%, где лидером являлся грибок *C. albicans* – 25 (86,2%). Грибы *non-albicans* были представлены видами: *C. tropicalis* – 2 (6,8%) и *C. glabrata* – 2 (6,8%) (рис. 2).

В микробиологических посевах контрольной группы микрофлора была представлена незначительным количеством видов микроорганизмов (рис. 2), где в 100% случаях встречались бактерии *Lactobacillus* spp., *S. epidermidis* – 6 (20%),

Таблица 2. Показатели микроскопического исследования в группах исследования до лечения

Показатели	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=30)	p
Лейкоциты, в поле зрения	20,2±9,2	3,2±1,4	0,073*
Эпителиальные клетки, в поле зрения	15,1±2,5	4,5±1,3	<0,001*
«Ключевые клетки», в поле зрения	1,8±0,5	0	<0,001*
pH	5,7±0,2	4,1±0,2	0,001*

Примечание: * – статистически значимая разница между показателями основной и контрольной групп до лечения, p<0,05.

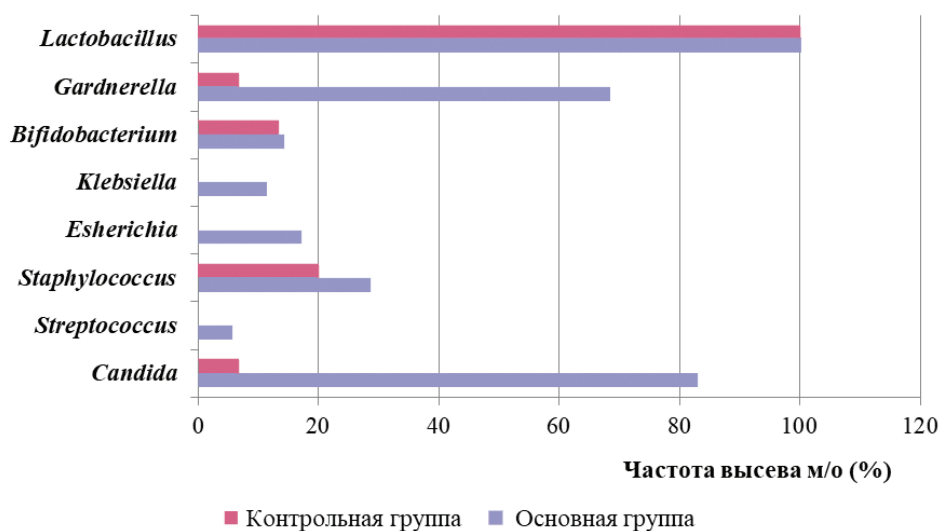


Рис. 2. Видовой состав микробного пейзажа слизистой влагалища исследуемых групп пациентов с клиническими проявлениями вагинальных инфекций смешанной этиологии и здоровых лиц. Доля условно-патогенной микрофлоры достоверно выше в основной группе, p<0,05

Bifidobacterium spp. – 4 (13,3%), *Gardnerella* spp. – 2 (6,6%) и грибы *C. albicans* – 2 (6,6%).

Стоит отметить, что в контрольной и основной группах лактобактерии были доминирующим видом, составляющим основную часть бактериальной массы. Однако статистический анализ выявил достоверно высокие отличия по частоте встречаемости видов на слизистой влагалища в исследуемых группах, доля условно-патогенной микрофлоры была достоверно выше в основной группе и превышала 56% (p<0,05).

Анализ микробов-ассоциантов в группе со смешанной неспецифической инфекцией влагалища показал присутствие во всех образцах полимикробной флоры. Причём условно-патогенные бактерии и грибы высеивались в этиологически значимых количествах >10³–10⁵ КОЕ/тамп., у 17 (48,6%) пациентов. В остальных случаях количество выделяемых грибов и бактерий составило <10²⁻³ КОЕ/тамп. соответственно. Однако, при наличии у пациентов микробной ассоциации: *C. albicans* и *Gardnerella* spp., клинические симптомы инфекционного вагинита развивались,

даже при низкой обсеменённости условно-патогенной микрофлорой.

Согласно данным ретроспективного исследования, при местном применении вагинального геля, содержащего клотримазол+метронидазол, средние сроки исчезновения зуда составили 1,5±0,5 дня, эритема разрешилась за 2,3±0,7 дней, отёк – 1,3±0,5 дня, эрозии эпителизировались в течение 3,4±1,1 дней, а трещины – за 4,1±0,7 дней. Вагинальные выделения перестали беспокоить пациенток в среднем на 3,7±0,8 день (рис. 3).

К моменту окончания терапии у пациенток со смешанной неспецифической инфекцией влагалища нормализовался pH вагинальных выделений 3,9±0,7 (p=0,016), достоверно уменьшилось количество лейкоцитов – до 1,8±0,6 (p=0,05) и эпителиальных клеток – до 5,1±1,5 (p=0,001) в поле зрения, став сопоставимыми (p>0,05) с данными контрольной группы. У 100% (n=35) пациенток основной группы после лечения аминотест стал отрицательным, а «ключевые клетки» и грибы рода *Candida*

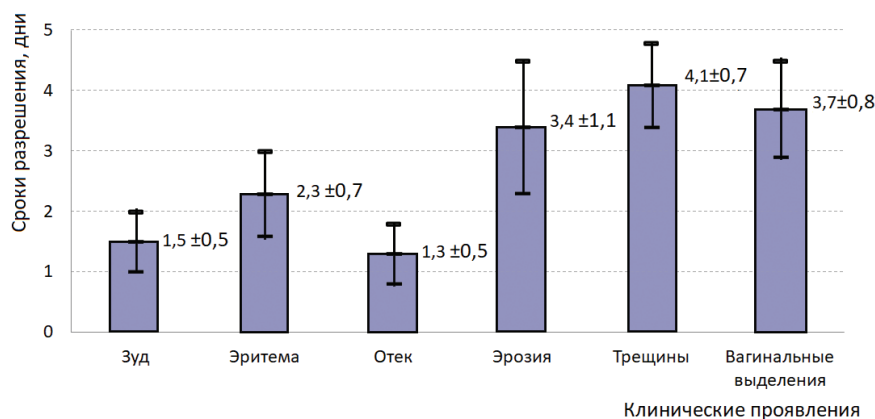


Рис. 3. Сроки разрешения клинических проявлений у пациенток с неспецифическими воспалительными заболеваниями влагалища при наружной терапии гелем клотримазол+метронидазол, в днях

Таблица 3. Динамика клиничко-лабораторных показателей в основной группе до и после лечения гелем клотримазол+метронидазол, в сравнении с контрольной группой

Показатели	Основная группа (n=35)			Контрольная группа (n=30)	P
	До лечения	После лечения	P		
РН	5,7±0,2	3,9±0,7	0,016*	4,1±0,2	0,784
Аминотест, абс. (%)	35 (100)	0 (0)	–	0 (0)	–
Лейкоциты, в поле зрения	20,2±9,2	1,8 ± 0,6	0,05*	3,2±1,4	0,362
Эпителиальные клетки, в поле зрения	15,1±2,5	5,1±1,5	0,001*	4,5±1,3	0,763
«Ключевые клетки», в поле зрения	1,8±0,5	0	<0,001*	0	–
Грибы рода <i>Candida</i> , абс. (%) (микроскопия)	23 (65,7)	0	<0,001*	0	–

Примечание: * – статистически значимая разница между показателями основной группы пациенток до и после окончания терапии, $p < 0,05$.

исчезли из микроскопической картины влагалищного мазка (табл. 3).

Анализ данных микробиологического исследования после окончания терапии у пациенток основной группы выявил изменения качественного и количественного состава микробного пейзажа. Ряд видов условно-патогенных бактерий и грибов (*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Candida non-albicans*) отсутствовал в микробиологических посевах. Бактериальный спектр был представлен следующими видами: *Lactobacillus* – 35 (100%); *Bifidobacterium* spp. – 2 (5,7%); *Gardnerella* spp. – 3 (8,5%); *S. epidermidis* – 2 (5,7%); *C. albicans* – 4 (11,4%) (рис. 2). Стоит отметить, что количество выделяемых грибов и бактерий составило $<10^{1-2}$ КОЕ/тамп. Соответственно, что не относится к этиологии значимым количествам. Частота встречаемости видов на слизистой влагалища после окончания терапии значительно снизилась по сравнению с начальными данными микробиологических посевов ($p < 0,05$).

По итогам контрольного обследования была проведена оценка эффективности терапевтического действия комбинированного геля. В основной группе пациенток клиническое излечение и нормализация микроскопических показателей достигнута во всех наблюдениях ($n=35$), эффективность составила 100%. Показатели микробиологического культурального исследования демонстрируют снижение качественного и количественного состава микрофлоры слизистой влагалища. Достигнута эрадикация некоторых видов микроорганизмов у 27 пациенток (77,2%), у остальных 8 пациенток (22,8%) выявлено снижение количества условно-патогенных микроорганизмов на слизистой влагалища до и после лечения, $<10^{3-5}$ КОЕ/тамп. до $<10^{1-2}$ КОЕ/тамп., до этиологически незначимых количеств. Таким образом, микробиологические показатели излеченности составили 100% случаев.

Во время лечения и в течение 2 недель после его окончания ни у одной из пациенток не было зафиксировано общих нежелательных явлений. Местные нежелательные явления возникли у 1

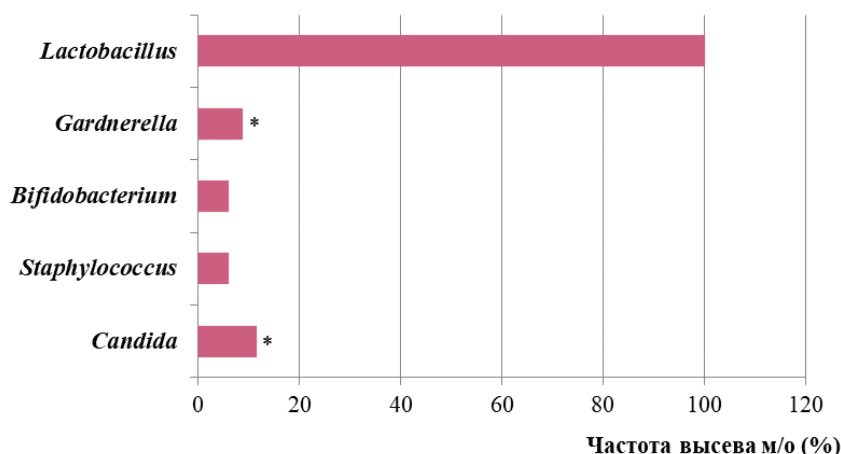


Рис. 4. Видовой состав микробного пейзажа слизистой пациенток с клиническими проявлениями вагинальных инфекций смешанной этиологии после проведения терапии

* – статистически значимая разница между показателями основной группы пациентов до и после окончания терапии, $p < 0,05$.

пациентки (2,9 %) и проявились в форме повышенной травмируемости слизистой влагалища при вводе аппликатора.

Обсуждение

Наше ретроспективное исследование показало, что у пациенток со смешанными неспецифическими инфекциями влагалища имелись симптомы, возникшие в результате активизации грибов рода *Candida* (зуд, эритема, отёк, эрозии, трещины, лейкоцитоз при микроскопии влагалищных мазков), а также проявления, обусловленные нарушением соотношения *Lactobacillus* spp. и *Gardnerella vaginalis* (вагинальные выделения с «рыбным запахом», смещение pH в щелочную сторону, повышенное количество эпителиальных клеток, наличие «ключевых клеток» при микроскопии).

Микробный пейзаж женщин фертильного возраста, по результатам нашего исследования, представлен условно-патогенными микроорганизмами. Исследование в группе с неспецифическим вагинитом показало, что условно-патогенная флора, характеризующаяся большим разнообразием видов бактерий и грибковой флорой, может играть существенную роль в развитии воспалительного процесса. По данным целого ряда авторов, роль смешанных вульвовагинальных инфекций в инфекционной патологии женских половых органов существенна. На основании нашего исследования урогенитальные инфекции преимущественно следует расценивать как "смешанное" воспаление, при котором условно-патогенная биота из сопутствующей превращается в непосредственную участницу событий, требующую учёта при выборе тактики терапии.

Принимая во внимание данное положение, становится актуальным обсуждение комбинированной терапии урогенитальных инфекций [1,4,5,8].

Использование местной терапии, в составе которой имелась комбинация как противомикробного, так и противогрибкового компонентов, обусловило её высокую эффективность у пациенток со смешанными неспецифическими инфекциями влагалища, регресс клинических симптомов, нормализацию микроскопической и микробиологической картины.

Заключение

Таким образом, при ретроспективном исследовании результатов местной терапии смешанных неспецифических инфекций влагалища препаратом клотримазол+метронидазол (гель «Метрогил Плюс») 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 дней, клинические и лабораторные критерии излеченности были достигнуты в 100% случаев. В 100% случаях у пациенток в микробиологических посевах снижались количественные показатели до этиологически незначимых. Высокая эффективность препарата была обусловлена комбинированным воздействием как на бактериальную, так и на грибковую флору. Серьёзных побочных эффектов зарегистрировано не было. Был зафиксирован 1 случай (2,9%) местного нежелательного явления, проявившегося в форме повышенной травмируемости слизистой влагалища при вводе аппликатора. Данная лекарственная комбинация двух молекул (клотримазол+метронидазол) – единственная на российском фармацевтическом рынке [20] –

может быть основой для эмпирической терапии смешанных инфекций, влияя на все патогены одновременно (грибы, простейшие, микробы), а лекарственная форма «гель» за счёт текучести попадает и на слизистую оболочку наружных половых органов, минимизируя дискомфорт, зуд и жжение, повышая удобство и комфорт для пациентов.

Конфликт интересов. Статья публикуется при поддержке компании «Юник Фармасьютикал Лабораториз».

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации (проект). Гинекология, 2024. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы (N72, N76.0-76.3, N77.1, T19.2). Российское общество акушеров-гинекологов. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology
2. Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации РФ 2022 (Россия). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/бактериальный-вагиноз-кр-рф-2022/17126>
3. Федеральные клинические рекомендации (проект). Дерматовенерология, 2020. Урогенитальный кандидоз (B37). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>
4. Paavonen JA, Brunham RC. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number № 215. *Obstetrics&Gynecology* 2020;135(5):1229-1230. DOI:10.1097/AOG.0000000000003857
5. Qi W, Li H, Wang C, et al Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 2;11:759795. doi:10.3389/fcimb.2021.759795. PMID: 34796129; PMCID: PMC8592905.
6. Roux D, Gaudry S, Dreyfuss D, et al. Candida Albicans Impairs Macrophage Function and Facilitates Pseudomonas Aeruginosa Pneumonia in Rat. *CriticalCareMedicine*. 2009;37(3):1062-1067. Doi:10.1097/CCM.0b013e31819629d2.
7. Serrettiello E, Santella B, Folliero V, et al. Prevalence and Antibiotic Resistance Profile of Bacterial Pathogens in Aerobic Vaginitis: A Retrospective Study in Italy. *Antibiotics*. 2021;10(9):1133. Doi:10.3390/antibiotics10091133.
8. Малова И.О., Афанасьева И.Г., Гусевская К.А. Острые вагиниты смешанной этиологии: современный подход к лечению. Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019; 7(4):79–86. doi:10.24411/2303-9698-2019-14007.
9. Lohse MB, Gulati M, Johnson AD, et al Development and Regulation of Single- and Multi-Species Candida Albicans Biofilms. *NatureReviews. Microbiology*. 2018;16(1):19-31. Doi:10.1038/nrmicro.2017.107.
10. De Vos W, Engstrand L, Drago L, et al. Human Microbiota in Health and Disease. *SelfCare*; 2012(3):1-68. ISSN 2042-7018.
11. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *American Family Physician*. 2019;100(6):357-364. PMID: 31524362.
12. Dong M, Wang C, Li H, et al Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics*. 2022;12(1):185. Doi:10.3390/diagnostics12010185.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метрогил®Плюс. рег. №: ЛП-(000974)-(РГ-RU) от 04.07.22. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ff013a27-02f5-4f7a-bc98-71d39216639f
14. Правила Надлежащей клинической практики государств-членов ЕАЭС (Good Clinical Practice / GCP). 2016.
15. Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICHЕ6 GCP), утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.
16. Приказ Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».
17. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016.
18. Правила Надлежащей практики фармаконадзора государств-членов ЕАЭС.
19. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03 ноября 2016 г.
20. Выдержка из государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru> на ноябрь 2024 г.

Сведения об авторах

Хисматулина Ирина Мансуровна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: homenkoaa@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7781-7786.

Лисовская Светлана Анатольевна – к.б.н., доцент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, старший научный сотрудник ФБУН Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань. ORCID: 0000-0002-4377-2567.

Герман Яна Эдуардовна – к.м.н., доцент, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, Казань. ORCID: 0000-0002-0030-6945.

Мукминова Милена Маликовна – студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань.

Поступила 22.11.2024.