

Практичні аспекти бактеріального вагінозу: актуальність, діагностика та комплексне лікування

В.В. Мехедко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Бактеріальний вагіноз (БВ) значно поширений у популяції: частота його виявлення у жінок із запальними захворюваннями органів сечовидільної системи становить 35%, серед вагітних – 10–30%, серед пацієнток з інфекцією, яка передається статевим шляхом, – 20–60%. Наявність БВ призводить до ускладнень вагітності, після гінекологічних хірургічних втручань та до розвитку рецидивів захворювання. Для досягнення повноцінного терапевтичного ефекту необхідно не тільки проведення антимікробної терапії, але і відновлення біоценозу піхви, що є умовою запобігання рецидивам.

Було проведено дослідження двоетапного лікування БВ із застосуванням препаратів Ліменда та Біоселак.

Використання комбінованого антимікробного препарату Ліменда на першому етапі лікування БВ продемонструвало високий клінічний ефект (100%) з підтвердженням за даними мікроскопічного дослідження виліковування (97,9%). Проте після завершення антимікробної терапії тільки у 29,2% випадків було відзначено відновлення паличкової мікрофлори піхви.

Місцеве застосування пробіотика Біоселак на другому етапі лікування забезпечило відновлення біоценозу у всіх пацієнток (100%) та тривалий безрецидивний період.

Висока клінічна ефективність запропонованої схеми дозволяє рекомендувати її для терапії БВ та профілактики рецидиву захворювання.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, біоценоз піхви, профілактика рецидиву, місцевий пробіотик, Ліменда, Біоселак.

Practical aspects of bacterial vaginosis: relevance, diagnosis and comprehensive treatment

V. V. Mehedko

Bacterial vaginosis (BV) is significantly widespread in the population: its detection rate in women with inflammatory diseases of the urinary system is 35%, among pregnant women – 10–30%, among patients with sexually transmitted infection – 20–60%. The presence of BV leads to pregnancy complications, after gynecological surgery and the development of relapses of the disease. To achieve a full therapeutic effect, it is necessary not only to conduct antimicrobial therapy, but also to restore the vaginal biocenosis, which is a condition for preventing relapse.

A two-stage treatment for BV was studied using Limenda and Bioselak.

The use of the combined antimicrobial drug Limenda at the first stage of treatment of BV showed a high clinical effect (100%) with confirmation of cure according to microscopic examination (97.9%). But after the completion of antimicrobial therapy, only in 29.2% of cases the restoration of the rod vaginal microflora was noted.

The local use of the probiotic Bioselak at the second stage of treatment ensured the restoration of the biocenosis in all patients (100%) and a long relapse-free period.

The high clinical effectiveness of the proposed scheme allows us to recommend it for the treatment of BV and the prevention of relapse.

Key words: bacterial vaginosis, vaginal biocenosis, relapse prevention, local probiotic, Limenda, Bioselak.

Практические аспекты бактериального вагиноза: актуальность, диагностика и комплексное лечение

В.В. Мехедко

Бактериальный вагиноз (БВ) значительно распространен в популяции: частота его выявления у женщин с воспалительными заболеваниями органов мочевыделительной системы составляет 35%, среди беременных – 10–30%, среди пациенток с инфекцией, передающейся половым путем, – 20–60%. Наличие БВ приводит к осложнениям беременности, после гинекологических хирургических вмешательств и к развитию рецидивов заболевания. Для достижения полноценного терапевтического эффекта необходимо не только проведение антимикробной терапии, но и восстановление биоценоза влагалища, что является условием предупреждения рецидивов.

Было проведено исследование двухэтапного лечения БВ с применением препаратов Лименда и Биоселак.

Использование комбинированного антимикробного препарата Лименда на первом этапе лечения БВ продемонстрировало высокий клинический эффект (100%) с подтверждением по данным микроскопического исследования излечения (97,9%). Но после завершения антимикробной терапии только в 29,2% случаев было отмечено восстановление палочковой микрофлоры влагалища.

Местное применение пробиотика Биоселак на втором этапе лечения обеспечило восстановление биоценоза у всех пациенток (100%) и продолжительный безрецидивный период.

Высокая клиническая эффективность предложенной схемы позволяет рекомендовать ее для терапии БВ и профилактики рецидива заболевания.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, биоценоз влагалища, профилактика рецидива, местный пробиотик, Лименда, Биоселак.

Збереження репродуктивного потенціалу залишається одним з основних завдань, яке сучасне суспільство ставить перед акушерами-гінекологами. Насамперед це зумовлено тенденцією до зниження народжуваності, яка відзначається останнім часом та яка, на жаль, зберігає стійкі позиції. Це відбувається як за рахунок більш пізнього віку укладання шлюбу та відкладання термінів народження першої дитини, що скорочує репродуктивний період та зменшує вірогідність

народження наступних дітей, так і внаслідок несприятливого репродуктивного анамнезу (попередні аборти, перенесені ЗПСШ тощо). У зв'язку з цим питання захисту репродуктивної системи жінки в цілому та підтримання повноцінної мікробіоти піхви як одного з протекторних факторів зокрема має принципове значення [1, 2].

Однією з гострих гінекологічних проблем, що погіршує стан репродуктивної системи, має негативний вплив на пе-

Екосистема піхви при різних клінічних станах

Мікроорганізм	Здорові жінки	Жінки з БВ
Загальна кількість мікроорганізмів	<10 ⁷ мікроорганізмів/г	> 10 ⁹ мікроорганізмів/г
Співвідношення аероби: анаероби	Від 1/2 до 1/10	Досягає 1/100
<i>Lactobacilli</i>	Переважають	Незначна кількість
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Наявність у 5–25%	Наявність у 71–92%
<i>Mycoplasma hominis</i>	Наявність у 15–30%	Наявність у 63%
<i>Mobiluncus spp.</i> (факультативний анаероб)	Наявність у 0–5%	Наявність у 50–70%
<i>Bacteroides spp.</i> (анаероб)	Наявність у 52%	Наявність до 100%
<i>Peptococcus spp.</i> (анаероб)	Наявність у 26%	Наявність до 100%

ребіг вагітності і пологів та збільшує ризик розвитку раку шийки матки, є бактеріальний вагіноз (БВ). Сьогодні БВ розглядають як загальний інфекційний незапальний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхви, що характеризується надмірно високою концентрацією облігатно- і факультативно-анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів у поєднанні з різким зменшенням кількості або відсутністю молочнокислих бактерій у виділеннях піхви [3] (табл. 1).

Частота виявлення БВ досягає 35% у жінок із запальними захворюваннями органів сечовидільної системи, 10–30% – серед вагітних та 20–60% – серед пацієнток з інфекцією, яка передається статевим шляхом [4, 5, 6].

Згідно з даними цілої низки досліджень, перебіг БВ у 50% жінок є безсимптомним. Його виявляють випадково під час рутинного огляду і взяття аналізу виділень на флору. Певна кількість жінок з наявними клінічними симптомами БВ довгий час не звертаються до гінеколога. Усе це ускладнює не тільки своєчасну діагностику, але і подальше лікування захворювання [2, 7, 8]. Крім цього, слід пам'ятати, що наявність БВ може призводити до підвищення ризику зараження інфекціями, що спричинюють ЗПСШ, частоти розвитку ускладнень після гінекологічних хірургічних втручань, ускладнень під час вагітності та розвитку рецидивів самого БВ [4, 5].

Тригерні фактори БВ

Формування БВ має істотну відмінність від класичного перебігу інфекційного захворювання. Незважаючи на те що БВ пов'язаний зі змінами мікрофлори піхви, він за своїм патогенезом не є типовою статевою інфекцією. Провідну роль у розвитку БВ відіграє зниження захисних факторів організму жінки, за якого відбувається зменшення кількості або повне зникнення паличок Додерлейна (молочнокислих бактерій, лактобактерій) та заміщення їх факультативною флорою [9, 10].

Тригером розвитку БВ можуть виступати як зовнішні, так і внутрішні фактори. Внутрішніми (ендогенними) факторами можуть бути:

- порушення гормонального балансу з перевагою прогестерону;
 - атрофія слизової оболонки піхви;
 - дисбіоз кишечника;
 - імунні порушення в організмі;
 - екстрагенітальна патологія, яка зумовлює розвиток зазначених вище станів;
 - запальні захворювання статевих органів з масивним обміненіям зовнішніми мікроорганізмами.
- До зовнішніх (екзогенних) факторів належать:
- тривале лікування антибіотиками;
 - медикаментозна імуносупресія (вживання цитостатиків, глюкокортикоїдів);
 - променева терапія пухлин;
 - сторонні тіла у піхві (гігієнічні тампони, песарії, проти-заплідні діафрагма або кільце);

- застосування сперміцидів;
- часте спринцювання;
- недотримання правил гігієни;
- порушення механічних факторів захисту (неспроможність м'язів тазового дна) [9, 10, 11].

Часто виникнення БВ пов'язують зі статевим актом, особливо при зміні партнера. У таких випадках ознаки БВ у жінок розвиваються у середньому через добу після статевого акту без бар'єрного методу контрацепції. Якщо ж розвиток захворювання має інші причини, а саме – вживання антибіотиків чи інших лікарських препаратів, зміни гормонального фону (порушення менструального циклу, клімакс тощо), то симптоми БВ розвиваються незалежно від статевого життя.

Біоценоз піхви

В організмі жінок існує високий ступінь біологічного протиінфекційного захисту репродуктивної системи, до якого належать зімкнутий стан статевої щільності, агресивний рівень рН середовища піхви, анатомічно повноцінна шийка матки, у каналі якої існує незалежна система синтезу анти-тіл до вірусів та низки інших патогенних мікроорганізмів, що у комплексі формують екосистему піхви [1, 2, 8, 12]. Велике значення у даній системі має і біоценоз піхви, у якому особлива роль належить лактобацилам. Саме вони підтримують постійний рівень рН середовища піхви та, завдяки швидкій репродукції, високій здатності до адгезії до поверхні епітеліоцитів, особливостям метаболізму щодо розщеплення глікогену до органічних кислот, а також синтезу природних бактерицидних речовин (лізоцим, бактеріоцини, перекис водню), виконують роль місцевих факторів захисту [1, 2, 8, 12, 13].

Вважається, що 95–99% всіх мікроорганізмів в природному середовищі існують у формі біоплівки. Біоплівка є специфічною формою існування мікроорганізмів на межі розділення фаз та характеризується набором властивостей, відмінних від сукупності окремих клітин у чистій культурі [14]. Вона розглядається як високовпорядкована спільнота бактерій, що формуються на біологічних або штучних поверхнях у результаті адгезії, росту і розмноження мікроорганізмів і утворення позаклітинного полісахаридного матриксу, який виробляється самими мікробами для захисту [15].

Мікроорганізми утворюють біоплівки під впливом низки факторів, включаючи клітинне розпізнавання місць прикріплення до поверхні і наявність поживних або агресивних речовин, кисню тощо. Найбільш поширені полівидові біоплівки, які містять два або більше учасників у межах асоціації. Так, мікробні суспільства жіночих статевих шляхів містять сукупність бактеріальних клітин різних видів, серед яких значну частину становлять лактобацили. Дані мікроорганізми можуть витіснити патогенних та умовно-патогенних учасників консорціуму, наприклад *Gardnerella vaginalis*. Доведено, що *L. reuteri*, на основі якого створено різні пробіотичні препарати, може знищувати патогенні бактерії та відновлю-

вати природну біоплівку урогенітального тракту жінок [16]. У структурі біоплівки самі бактерії становлять лише 5–35% її загальної маси, інша її частина належить міжбактеріальному матриксу, тобто позаклітинним полімерним речовинам, який може становити більше 90% від загального органічного вуглецю біоплівок [17].

Мікрофлора біоплівок більш стійка до дії несприятливих факторів фізичної, хімічної та біологічної природи порівняно із вільно плаваючими бактеріями. Вона менше піддається впливу ультрафіолетового опромінення, дегідратації та вірусів, антибіотиків та факторів імунного захисту. Захист біоплівок зумовлений наявністю слизово-полімерного шару, який становлять ліпополісахариди, протеоглікани, глікопротеїди, ендолісахариди. Формування полімерного шару відбувається відразу після адгезії бактерій до поверхні слизової оболонки, а його речовини аналогічні речовині клітинної стінки та капсулі бактерій [18].

За наявності тригерних факторів відбувається витіснення молочнокислих паличок та заміщення їх іншими мікроорганізмами. Мікрофлора, що заміщує лактобактерії, може бути дуже різноманітною і найчастіше представлена асоціаціями умовно-патогенних бактерій. Серед них виявляють: *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, гриби тощо. Вони активно займають середовище існування, інтенсивно розмножуються, змінюють склад біоплівки, проте виконати функції нормальної мікрофлори не можуть. Їхня ферментна система відрізняється від такої у лактобактерій та не розщеплює глікоген з утворенням молочної кислоти [19]. Що спричинює низку порушень в обмінних та імунних процесах піхви в цілому?

- прогресують зміни у білковому, вуглеводному, мінеральному та ліпідному обмінних процесах клітин епітелію,
- змінюється показник рН піхви від кислих значень до лужних,
- знижується рівень секреторного імуноглобуліну А, який перешкоджає прикріпленню на епітелії піхви патогенних агентів,
- а також посилюється вироблення слизу та злучення епітеліальних клітин, що обумовлює велику кількість виділень при БВ;

Деякі з продуктів метаболізму анаеробних бактерій – летючі жирні кислоти та амінокислоти – розщеплюються у піхві до летючих амінів (путресцину, кадаверину, триметиламіну), які мають характерний «рибний» запах [20].

Слід відзначити, що запальної реакції в стінках піхви немає, і усі зміни мають тільки функціональний характер.

Згідно з дослідженнями *J. Patterson et al.*, наявність біоплівок при БВ може мати вирішальне значення для патогенезу цього захворювання. Автори виявили біоплівки у 90% пацієнток з БВ, в той час як за відсутності БВ – тільки в 10%. Вважається, що при БВ бактерії *Gardnerella vaginalis* першими прикріплюються до епітелію піхви і в подальшому слугують «каркасом» для прикріплення інших бактерій. Тобто БВ існує як полімікробна біоплівова інфекція, що підтверджується результатами досліджень [7, 8, 21].

Біоплівки при БВ щільно прикріплені до поверхні епітелію піхви, мають високий ступінь організації, а *G. vaginalis* становлять до 90% маси біоплівки [22]. *Atopobium vaginae* був наявний у 80% випадків і становив близько 40% маси біоплівок, інші бактерії виявляють набагато рідше, зокрема бактерії, що належать до родів *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Ruminococcus* і *Streptococcus* [23]. Також було встановлено, що більшість асоційованих з БВ бактерій мають тенденцію до росту як біоплівок, проте найбільш високою вірулентністю володіють *G. vaginalis* (60–90%), меншою – *Atopobium vaginae* [12].

На сьогодні методи молекулярної біології продемонстрували (дані проекту Human Microbiome Project), що існує більша різноманітність мікроорганізмів, асоційованих з БВ, ніж визначали при використанні методів культивування. До них належать БВ-асоційовані бактерії (BVAB-1, BVAB-2 і BVAB-3) з порядку *Clostridiales*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Dialister spp.*, *Chloroflexi spp.*, *Olsenella spp.*, *Streptobacillus spp.*, *Shuttleworthia spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica* тощо [24]. Ці організми акумулюються, формуючи різні спільноти або профілі. Тобто БВ – синдром змінного складу, що зумовлює різноманітність симптомів, фенотипічних наслідків і призводить до варіабельності відповідей на застосування різних схем терапії і антимікробних засобів. Деякі мікроорганізми або їхні комбінації мають високу специфічність для БВ, тому перспективним є використання молекулярного кількісного аналізу для діагностування окремих підтипів БВ і підбору індивідуальної терапії.

При висхідній інфекції та розвитку хронічного ендометриту такі самі бактеріальні плівки виявляють і в ендометрії. Отже, перебіг інфекційного процесу, спричиненого умовно-патогенною мікрофлорою, повинен розглядатися з позицій закономірностей формування та функціонування біоплівок, за наявності хронічного рецидивного перебігу. Результат терапії багато в чому залежить від відновлення локальних захисних сил та можливостей впливу на біоплівку [25, 26, 27, 28].

Етапність лікування БВ

БВ – патологічний стан жіночої статеві сфери, який має зв'язок з розвитком ІПСШ, несприятливим репродуктивним прогнозом та добре розроблені критерії клінічної діагностики. Розвиток методик молекулярної діагностики розширює уявлення про різні види мікрофлори, як властивої організму, так і чужорідної, про різноманітність вагінальної мікробіоти у кожної окремої жінки. При цьому змінюється розуміння етіопатогенезу захворювань і відповідно підходи стосовно вибору оптимального препарату для досягнення клінічної ефективності щодо більшості патогенних мікроорганізмів [3]. Успіх лікування часто залежить від правильного діагнозу, проте у великого відсотка пацієнтів за наявності вагінальних виділень терапію проводять без додаткових специфічних тестів. Звідси певні невдачі лікування та пошук більш результативних варіантів терапії.

Мета терапії БВ полягає у корекції клінічної симптоматики з боку піхви та зниження ризику розвитку специфічної інфекції (хламідійної, трихомонадної, гонорейної, герпесвірусної). Незважаючи на те що БВ не є запальним захворюванням, його лікування проводиться антимікробними препаратами та, як правило, відбувається у два етапи.

На першому етапі призначають антибактеріальну терапію для пригнічення росту чутливої умовно-патогенної мікрофлори. Може проводитися як місцева (частіше), так і системна (рідше) терапія. Проте кращим вважається застосування піхвових препаратів, що дозволяють ефективно впливати на бактеріальні плівки і запобігати резистентності.

Відповідно до стратегії і тактики раціонального застосування протимікробних препаратів в амбулаторній практиці препаратами першої лінії є препарати кліндаміцину (за наявності *Atopobium vaginae*) та метронідазолу (за відсутності *Atopobium vaginae*) [29]. Усі види лактобактерій проявляють стійкість до метронідазолу, що сприяє збереженню нормальної мікрофлори піхви [30].

Згідно з даними досліджень, у 30,4% випадків БВ поєднується з кандидозним вульвовагінітом [31], тому можлива комбінована терапія антибактеріальним та антифунгальним засобом.

У даному аспекті заслуговує на увагу місцевий комбінований протимікробний препарат у формі вагінальних супозиторіїв Ліменда виробництва World Medicine, Туреччина.

Ліменда показана до застосування при вагінальному кандидозі; трихомонадному вагініті, БВ, а також за наявності змішаних вагінальних інфекцій. Препарат містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу, що забезпечує високі місцеві концентрації діючих речовин при незначній системній дії та можливість більш ефективного впливу на мікробних агентів у біоплівці піхви [32].

Метронідазол має широкий спектр активності як щодо специфічної флори (*Trichomonas vaginalis* та деяких інших найпростіших), так і облигатних анаеробних бактерій: грамнегативних – *Bacteroides* spp. (у тому числі *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp. (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*); грампозитивних – *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp. та факультативного анаероба – *Gardnerella vaginalis*.

Метронідазол чинить бактерицидну дію завдяки взаємодії з ДНК клітин анаеробних мікроорганізмів та пригнічення синтезу нуклеїнових кислот, що і приводить до загибелі бактерій. Аеробні мікроорганізми зазвичай нечутливі до метронідазолу, оскільки не мають механізмів відновлення 5-нітрогрупи молекули метронідазолу. Проте за наявності змішаної флори (аероби та анаероби) та захопленні електрона 5-нітрогрупи метронідазол діє з позитивним результатом і проти звичайних аеробів.

Міконазол переважно є протигрибковим засобом та має деяку активність стосовно аеробних мікроорганізмів. Клінічно значущою є його активність стосовно грибів *Candida*, зокрема *Candida albicans*. Фунгіцидний та фунгістатичний ефекти міконазолу зумовлені інгібуванням біосинтезу ергостеролу оболонки та плазматичних мембран грибів, зміною ліпідного складу та проникності клітинної стінки, що спричинює загибель грибка.

Отже, антимікробні препарати забезпечують елімінацію збудників, проте їхній вплив на біоценоз має неоднозначні наслідки. Агресивна антимікробна терапія, особливо системна, призводить до глибоких порушень мікроекології в усьому організмі, зокрема і в вагінальному біотопі. Це позбавляє сечостатеву систему природної колонізаційної резистентності та сприяє формуванню мультирезистентних популяцій умовно-патогенних мікроорганізмів, які залучаються у процес розвитку інфекційно-запальних патологій [33, 34].

Унаслідок цього природне відновлення власної мікрофлори піхви слід очікувати тільки у тих випадках, коли кількість молочнокислих бактерій зменшено, але певна концентрація зберігається (титр не менше 10^3 КУО/мл). При більш низьких концентраціях біомаси лактобацил відновлення нормального балансу власної мікрофлори стає проблематичним і потребує зовнішнього втручання [20, 35].

У численних дослідженнях була встановлена клінічна ефективність введення пробіотиків у схеми лікування вагінального дисбіозу і неспецифічних інфекцій нижніх і верхніх відділів жіночих статевих органів [35].

Отже, лікування БВ потребує обов'язкового другого етапу, який спрямований на відновлення нормального складу біоценозу піхви та заселення його лактофлорою.

Відновлення популяції нормофлори (лактобацил) є необхідною умовою запобігання рецидивам [36]. Терапія пробіотиками починається через 2–3 дні після закінчення антибактеріального лікування, щоб за цей час відбулася елімінація з піхви антибактеріальних засобів [2].

За останній час поширеним стало призначення як системних, так і місцевих форм пробіотичних препаратів при даних патологіях. Проте тісний взаємозв'язок у жіночому організмі між біоценозами кишкового і вагінального біотопів не свідчить про їхню ідентичність. Умови для життєдіяльності мі-

крофлори у даних біотопах значно розрізняються. Тому важко прогнозувати, що певний облигатний представник кишкової екосистеми зможе зберегти свою життєздатність у піхві, а тим більше в ній функціонувати і справляти позитивний ефект на організм [37, 38].

Ще одним з дискусійних питань є застосування препаратів, що містять мікроорганізми, які не належать до фізіологічної симбіотичної мікрофлори людини або є представниками умовно-патогенних видів. При введенні таких мікроорганізмів у генітальний тракт не виключено виникнення ускладнень дисбіозу через додаткові порушення у природному стані рівноваги між компонентами нормофлори. Це може спричинити розвиток непередбачуваних мікроекологічних розладів. Тому важливо, щоб у складі вагінальних пробіотиків використовувалися тільки ті види мікроорганізмів, які належать до бактерій групи *Doderlein* та є найбільш фізіологічними для організму жінки, а також не здатні спричинювати негативних побічних реакцій [39, 40].

Препарат Біоселак у формі капсул для вагінального введення містить штам *Lactobacillus rhamnosus* 573 і є монопробіотиком місцевої дії (виробництво Біомед, Польща).

Lactobacillus rhamnosus (*L. rhamnosus*) – це грампозитивні паличкоподібні анаеробні неспортові бактерії. Вони належать до нормальної облигатної флори вульви і піхви і разом з іншими видами лактобактерій (зокрема, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* і *L. cellobiosum*) представлені у нормальній флорі вульви і піхви жінки, забезпечуючи захисну функцію.

Lactobacillus rhamnosus 573 мають високу специфічність та справляють терапевтичний ефект шляхом безпосередньої колонізації піхви молочнокислими бактеріями, швидкого зниження рН піхви до 4,0–4,7, активного пригнічення життєдіяльності і розмноження патогенних і умовно-патогенних бактерій, відновлення власної вагінальної мікрофлори та фізіологічного балансу у піхві.

L. rhamnosus антагоністично діють щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних бактерій (включаючи *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., ентеропатоген *Escherichia coli*), дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Вони секретують антифунгальні речовини, пригнічують прикріплення інших мікроорганізмів до епітеліоцитів піхви, гальмують зростання та розмноження, покращують місцеві обмінні процеси, що також сприяє відновленню природного місцевого імунітету.

Біоселак в одній вагінальній капсулі містить близько 10^{10} КУО паличок *L. rhamnosus* 573, що відрізняє препарат від інших пробіотиків, представлених на ринку України. Наявні в капсулі сахароза та знежирене порошкоподібне молоко підвищують здатність *L. rhamnosus* до відновлення активності, забезпечують їхню життєдіяльність та розмноження після введення препарату у піхву.

Мета дослідження: визначення ефективності етапної терапії БВ та заходів щодо впливу відновлення біоценозу піхви на запобігання рецидивам захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базах кафедр акушерства та гінекології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика було проведено дослідження, у якому брали участь 48 жінок віком 20–45 років з порушенням мікробіоценозу піхви. Діагноз встановлювали на підставі скарг, огляду пацієнток та результатів динамічного мікроскопічного дослідження.

Усі жінки на першому етапі лікування отримували препарат Ліменда по 1 супозиторію на ніч протягом 7 днів. Через 8 днів після початку лікування оцінювали суб'єктивні відчуття жінок, динаміку клінічної картини захворювання і дані мікроскопічного дослідження.

На другому етапі проводили терапію місцевим пробіотичним препаратом Біоселак. Жінкам застосовували вагінальні капсули по 1 капсулі на ніч протягом 10 днів з оцінюванням

Таблиця 2

Динаміка клінічної симптоматики у пацієнток з БВ на першому етапі лікування
Patients' complains before treatments of BV

Клінічні симптоми <i>Clinical symptoms</i>	Кількість випадків, n (%) <i>Occurrence, n (%)</i>	
	До лікування <i>Before treatments of BV</i>	Після лікування <i>After treatments of BV</i> (first stage of treatment)
Виділення з неприємним запахом <i>Vaginal discharge with unpleasant odor</i>	25 (52,1)	1 (2,1)
Відчуття печіння <i>Burning</i>	7 (14,6)	2 (4,2)
Свербіж <i>Itching</i>	11 (22,9)	3 (6,3)
Дискомфорт у ділянці статевих органів <i>Feeling of discomfort in the genital area</i>	5 (10,4)	2 (4,2)

Таблиця 3

Дані мікроскопічного дослідження виділень з піхви пацієнток з БВ на першому етапі лікування
Microscopic examination data to the treatment of BV

Показник <i>Indicators</i>	Кількість випадків, n (%) <i>Occurrence, n (%)</i>	
	До лікування <i>Before treatments of BV</i>	Після лікування <i>After treatments of BV</i> (first stage of treatment)
Епітелій (велика кількість) <i>Epithelium (large amount)</i>	35 (72,9)	1 (2,1)
Надмірна кількість кокобацилярної мікрофлори <i>Microflora (cocco-bacillary)</i>	45 (93,8)	3 (6,3)
«Ключові» клітини <i>Clue cells</i>	48 (100)	1 (2,1)
Наявність паличкової флори <i>The presence of the stick flora</i>	0 (0)	14 (29,2)
pH вагінальних виділень <i>pH of vaginal discharge</i>	5,3±0,2	4,7±0,3

суб'єктивних даних та показників мікроскопічного дослідження на 20-у та 40-у добу від початку лікування. Ефективність відновлення біоценозу піхви (другий етап лікування) оцінювали за суб'єктивними відчуттями жінок, динамікою клінічної картини захворювання, складом мікрофлори піхви, визначенням pH вагінального середовища.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед початком лікування жінок переважно турбували наявність виділень з піхви з неприємним запахом (52,1%), рідше вони відзначали відчуття печіння, свербіж та дискомфорт у ділянці статевих органів (10,4%) (табл. 2). Дані мікроскопічного дослідження мазків з піхви продемонстрували, що мікрофлора була представлена переважно коками, спостерігалась значна кількість «ключових» клітин. Наявність великої кількості епітелію виявляли у 72,9% випадків (див. табл. 2).

Після курсу антимікробного лікування у пацієнток значно зменшилась кількість скарг (див. табл. 2), а за даними мікроскопічних досліджень мазків з піхви спостерігалась нормалізація мікрофлори та покращення показників pH у більшості пацієнток. Проте у поодиноких випадках відзначалась наявність «ключових» клітин та кокобацилярної флори (табл. 3).

Отже, на першому етапі лікування БВ були досягнуті позитивні результати щодо елімінації збудників, підтверджені даними клінічної картини та мікроскопічного дослідження. Пацієнтками відзначена добра переносимість препарату Ліменда, побічні дії у нашому дослідженні не спостерігались.

У ході терапії місцевим пробіотиком Біоселаком у всіх жінок нормалізувалися виділення з піхви і зникло відчуття дискомфорту у ділянці статевих органів (табл. 4). Незначний відсоток жінок (1%) відзначали свербіж на початковому етапі застосування Біоселаку, яке у ході подальшої терапії зникло. При бактеріоскопічному дослідженні на 20-у добу лікування (10-й день застосування препарату Біоселак) у 100% хворих було відзначено відсутність кокової мікрофлори, «ключових» клітин. Наявність паличкової флори з переважанням молочнокислих бактерій фіксували у всіх жінок. Статистично достовірно ($p=0,00001$) знижувався pH вагінальних виділень порівняно з вихідними даними – до $4,2\pm0,2$ (табл. 5).

Позитивний ефект від проведеного лікування зберігався і через 40 діб (60-а доба спостереження) у 47 випадках (97,9%) (див. табл. 4). Тільки 1 пацієнтка відзначала наявність дискомфорту у ділянці статевих органів та свербіж (2,1%), що було пов'язано з рецидивом БВ (дані лабораторних досліджень – pH 5,3, наявність у мазку «ключових» клітин). В інших випадках усі пацієнтки вважали себе практично здоровими і ніяких скарг не пред'являли. Згідно з даними мікроскопічного дослідження виділень з піхви було констатовано наявність лактобацил у достатніх титрах (10^4 – 10^8 КУО/мл) у 97,9% випадків, pH вагінальних виділень дорівнював $4,4\pm0,2$, що відповідає показникам нормоценозу.

Отже, після проведеного лікування у нашому дослідженні всі пацієнтки почували себе практично здоровими, скарги були відсутні. Позитивна картина клінічних показників зберігалася протягом тривалого часу спостереження (40 діб). За

Таблиця 4

Динаміка клінічної симптоматики у пацієнток з БВ на другому етапі лікування
Patients' complains before treatments of BV

Клінічні симптоми <i>Clinical symptoms</i>	Кількість випадків, n (%) <i>Occurrence, n (%)</i>		
	8-а доба	20-а доба	60-а доба
Виділення з неприємним запахом <i>Vaginal discharge with unpleasant odor</i>	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)
Відчуття печіння <i>Burning</i>	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)
Свербіж <i>Itching</i>	3 (6,3)	1 (2,1)	1 (2,1)
Дисконфорт у ділянці статевих органів <i>Feeling of discomfort in the genital area</i>	2 (4,2)	0 (0)	1 (2,1)

Таблиця 5

Дані мікроскопічного дослідження виділень з піхви пацієнток з БВ на другому етапі лікування
Microscopic examination data to the treatment of BV

Показник <i>Indicators</i>	Кількість випадків, n (%) <i>Occurrence, n (%)</i>		
	8-а доба	20-а доба	60-а доба
Епітелій (велика кількість) <i>Epithelium (large amount)</i>	1 (2,1)	0 (0)	1 (2,1)
Надмірна кількість кокобацилярної мікрофлори <i>Microflora (cocco-bacillary)</i>	3 (6,3)	0 (0)	2 (4,2)
«Ключові» клітини <i>Clue cells</i>	1 (2,1)	0 (0)	1 (2,1)
Наявність паличкової флори <i>The presence of the wand flora</i>	14 (29,2)	48 (100)	47 (97,9)
pH вагінальних виділень <i>pH of vaginal discharge</i>	4,7±0,3	4,2±0,2	4,4±0,2

лабораторними характеристиками у кінці спостереження у 47 випадках було підтверджено наявність нормоценозу, в 1 випадку відзначено проміжний тип та в 1 (2,1%) випадку діагностовано рецидив БВ.

ВИСНОВКИ

Утворення біоплівки бактеріями сечостатевої системи призводить до порушення репродуктивної системи жінки, до невдалих спроб екстракорпорального запліднення, розвитку ускладнень вагітності та несприятливих результатів вагітності. Утворенням біоплівки також можна пояснити причину частих рецидивів порушення мікрофлори піхви, що пов'язане з ростом антибіотикорезистентності анаеробних мікроорганізмів [41, 42]. Інфекції, які спричинені штамами мікроорганізмів, здатних до утворення плівок, погано піддаються лікуванню антимікробними препаратами та часто рецидивують. Це зумовлено, з одного боку, ослабленням місцевих і загальних захисних механізмів, а з іншого – персистенцією збудників у залишках біоплівки.

Призначення антимікробних засобів для терапії БВ повинно відбуватися з урахуванням спектра їхньої дії, концентрацій, які створюються у слизовій оболонці піхви, активності щодо мікробних біоплівок, ризиків розвитку кандидозу на тлі застосування антибактеріальних препаратів. Місцевий комбінований антимікробний препарат Ліменда забезпечує дієві

концентрації речовин у вогнищі ураження, широкий спектр активності, а наявність антифунгальної складової (міконазол) запобігає розвитку кандидозу.

Результати проведеної нами роботи продемонстрували, що своєчасно і обґрунтовано встановлений діагноз «бактеріальний вагіноз» потребує комплексного двоетапного лікування з обов'язковим відновленням нормальної мікрофлори піхви та дозволяє досягати стійкого терапевтичного ефекту.

Використання комбінованого антимікробного препарату Ліменда на першому етапі лікування БВ продемонструвало високий клінічний ефект (100%) з підтвердженням за даними мікроскопічного дослідження виліковування (97,9%). Проте після завершення антимікробної терапії тільки у 29,2% випадків було відзначено відновлення паличкової мікрофлори піхви.

Місцеве застосування пробіотика Біоселак на другому етапі лікування забезпечило відновлення біоценозу у всіх пацієнток (100%) та тривалий безрецидивний період. На 60-у добу спостереження рецидив БВ за даними мікроскопічного дослідження без клінічних проявів було виявлено тільки в 1 випадку.

Отримані дані дозволяють рекомендувати запропоновану схему терапії з поетапним застосуванням препаратів Ліменда та Біоселак для лікування БВ, зокрема із рецидивним перебігом.

Сведения об авторе

Мехедко Виктор Владимирович – Киевский областной перинатальный центр, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-46

КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ

вагінітів різної етіології та змішаних інфекцій



Метронідазол 750 мг
Міконазол 200 мг

7 супозиторіїв вагінальних у блістері +
7 напальчиків одноразового використання

1 раз на добу

- ❖ вагінальний кандидоз, бактеріальний та трихомонадний вагініти
- ❖ вагініти, викликані змішаними інфекціями
- ❖ рецидиви захворювання або вагініти, резистентні до іншого лікування

МОНОПРОБІОТИК місцевого застосування з високим вмістом *Lactobacillus rhamnosus*

1-2 капсули на добу

- ❖ безпосередня колонізація піхви молочнокислими бактеріями
- ❖ пригнічення життєдіяльності і розмноження патогенних і умовно-патогенних бактерій
- ❖ відновлення власної вагінальної мікрофлори та фізіологічного балансу в піхві.



10 капсул у блістері

Стандартизований штам
Lactobacillus rhamnosus 573

ЛІМЕНДА. Показання. Для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів та вагінітів, викликаних змішаними інфекціями. **Протипоказання.** Плерчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні реакції.** Частота виникнення системних побічних реакцій є незначною через дуже низький рівень метронідазолу у плазмі при вагінальному застосуванні препарату (2-12% порівняно з пероральним застосуванням). Міконазолу нітрат може спричинити подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6%). Ці скарги швидко зникають при продовженні лікування. У разі виникнення тяжкого подразнення лікування необхідно припинити. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Зентіва Салікс Урунлері Сан. ве Тідж. А.Ш., УОРЛД МЕДІШІН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ІЛІАЧПАРІ ЛТД, ШТЛ, Туреччина. РП №ІІІА/14636/01/01 зі змінами. Наказ МОЗ України №614 від 21.09.2015 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

БІОСЕЛАК. Показання. Препарат застосовують для відновлення та підтримки нормальної вагінальної мікрофлори у таких випадках: профілактика та комплексна терапія вагінальних інфекцій різної етіології; профілактика вульвовагінального кандидозу; профілактика дисбіозу піхви різної етіології, у тому числі бактеріального вагінозу; профілактика дисбіозу піхви у осіб, які ведуть активне статеве життя; випадки бактеріального вагінозу легкого та середнього ступеня тяжкості, кандидозу, при яких застосування антиінфекційної терапії не є виключно необхідним; після місцевого та/або системного застосування антимікробних або хіміотерапевтичних засобів; при застосуванні системних, зокрема пероральних, або вагінальних контрацептивів; санація піхви перед проведенням місцевих гінекологічних втручань; при виникненні виділень із піхви; як профілактичний засіб при використанні тампонів, місцевих контрацептивів, недостатній гігієні. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься. В окремих випадках можливий розвиток місцевих алергічних реакцій (свербіж, печіння, збільшення вагінальної секреції). **Упаковка.** 10 капсул у блістері, 1 блістер у картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Інститут Біотехнології Сироваток та Вакцин БІОМЕД С.А. (БІСВ БІОМЕД С.А.), Польща. **Заявник.** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. РП №ІІІА/17194/01/01. Наказ МОЗ України №192 від 24.01.2019 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шеленина Л.А. и др. Терапия вагинальных инфекций: грани проблемы (международные реалии и российский опыт) // Доктор Ру. – 2013. – № 7 (85). – С. 13–17.
2. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др., 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
3. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении // Медицинский совет. – 2015 – № 9. – С. 26–32. [Электр. ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-9-26-33>
4. Gillet E. et al. Association between bacterial vaginosis and CIN: systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (10). – e45201.
5. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные // Рос. вестник акуш.-гин. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 32–34.
6. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссия // Status Praesens. – 2012. – № 7. – С. 27–34.
7. Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis // J. Appl. Microbiol. – 2011. – Vol. 110 (5). – P. 1105–1128.
8. Пестрикова Т.Ю., Порубова Я.П. Сравнительная характеристика критериев Амсея и Ньюджента для диагностики бактериального вагиноза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 51. – С. 106–111.
9. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с.
10. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Петерсен: пер. с англ.; под общ. ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
11. Yaghmaei M. et al. Accuracy of Amsel's Criteria in the Diagnosis of Bacterial Vaginosis (Preliminary Report) // The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility. – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 17–22.
12. Capoccia R., Greub G., Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 231–240.
13. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии: практическое руководство. – М.: Литтерра, 2009. – 256 с.
14. Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 1058–1064.
15. How Staphylococcus aureus biofilms develop their characteristic structure / S. Periasamy, H.-S. Joo, A.C. Duong [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – Vol. 109, № 4. – P. 1281–1286.
16. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation / Whitchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.S., Mattick J.S. // Science. – 2002. – V. 295. – P. 1487.
17. Flemming H.-C. The biofilm matrix // H.-C. Flemming, J. Wingender // Nature Reviews Microbiology. – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 623–633.
18. Australian STI Management Guidelines. Bacterial Vaginosis. (Electronic resource). URL: <http://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/infections-associated-with-ex/bacterial-vaginosis> (access date: 29.11.2018).
19. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища // ПМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 1. – С. 82–87.
20. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 472 с.
21. Buhmann M., Stiefel P., Maniura-Weber K., Ren Q. In vitro biofilm models for device-related infections // Science and Society. – 2014. – Vol. 1. – P. 1–4.
22. Patterson, J., Girerd P., Karjane N. et al. Effect of biofilm phenotype on resistance of Gardnerella vaginalis to hydrogen peroxide and lactic acid // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197. – P. 170.
23. Verstraeten H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. Curr Opin Infect Dis, 2013, 26: 86–89.
24. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG, 2011, 118(5): 533–549.
25. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные пленки и инфекции // Журн. инфектол. – 2010. – № 2 (3). – С. 4–15.
26. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2014.
27. Bradshaw C., Tabsiri S., Faerley C. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194 (6). – P. 828–836.
28. Мясникова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С., и др. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – № 18 (4). – С. 21–4.
29. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 г. / под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко и др. // Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 1. – С. 6–54.
30. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A., et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynec. – 2004. Vol. 191. – P. 1123–29.
31. Лебедево Е.Ю. На грани материнских потерь («near miss») / Под ред. В.Е. Радзинского. – М., 2011.
32. Catriona S. Bradshaw Jack D. Sobel. Current Treatment of Bacterial Vaginosis—Limitations and Need for Innovation. The Journal of Infectious Diseases, 2016, Pages S14–S20.; Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis – a pilot study. J Low Genit Tract Dis. 2014 Apr;18(2):156–61.
33. Янковский Д.С., Дымонт Г.С. Современные аспекты проблемы микробиологии и дисбиозов // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 209–218.
34. Янковский Д.С., Дымонт Г.С. Проблема резистентности микрофлоры к антибиотикам и роль современных пробиотиков в ее реализации // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26).
35. Потапов В.А. Пробиотики в гинекологии: очередная мода или осознанная необходимость (аналитический обзор) // Участковый врач. Специальный выпуск №5. Гинекология. – 2016.
36. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis 2006; 193: 1478–86.
37. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Метод. реком. / Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Гудуляк Р.В. и др. – К., 2001. – 28 с.
38. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
39. Янковский Д.С., Дымонт Г.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://old.medexpert.org.ua/modules/myarticles/article_storyid_326.html
40. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
41. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole // Am J Obstet Gynecol. 2008. Vol. 198 (97). e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
42. Swidsinski A., Dörfel Y., Loening-Baucke V., et al. Response of Gardnerella vaginalis biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment // FEMS. Immunology and Medical Microbiology. – 2011. – Vol. 61. – Issue 1. – P. 41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00743.x>

Статья поступила в редакцию 25.02.2020