

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.15-002-022+618.14-007.41]-082
doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.77.90

3.1.4. – Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ
И ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ЭКТОПИЕЙ**

*Денис Эдуардович Станько

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Аннотация. Цель исследования – разработать способ лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сочетании с цервикальной эктопией, оценить его эффективность. Проведено проспективное рандомизированное исследование с включением в него 95 пациенток в возрасте от 19 до 45 лет с верифицированным диагнозом «Эктопия шейки матки» и «Рецидивирующий бактериальный вагиноз». Разработана противорецидивная схема, включающая в себя гинекологические ванночки с 3 % перексидом водорода, 3 % уксусной кислотой, септомирин-гель, пероральный прием орнидазола, свечи с клиндамицином и дотационные лактобактерии. Обследуемые были разделены на 3 группы: 1 группа (35 женщин) пролечена с помощью традиционной схемы лечения, 2 группа (30 пациенток) пролечена согласно разработанной противорецидивной схеме, 3 группа (30 человек) получила терапию в виде противорецидивной схемы лечения и проведения радиоволновой деструкции с электрокриодеструкцией осложненной формы цервикальной эктопии. Осуществление лечения рецидивирующего бактериального вагиноза по противорецидивной схеме позволяет достичь более длительной ремиссии по сравнению с традиционным методом, снизить вероятность развития рецидива на 60–89 % в любом периоде в течение 9 месяцев. У пациенток, имеющих осложненную цервикальную эктопию, сочетание противорецидивного лечения и радиохирургической деструкции, электрокриодеструкции имеет тенденцию к улучшению результатов еще в 2,3 раза.

Ключевые слова: рецидивирующий бактериальный вагиноз, биопленка, цервикальная эктопия, хронический цервицит, *Gardnerella vaginalis*, лактобактерии, гинекологические ванночки, перексид водорода, септомирин-гель, уксусная кислота, орнидазол, клиндамицин

Для цитирования: Станько Д. Э. К вопросу о лечении пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и цервикальной эктопией // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 77–90. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.77.90.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ON THE QUESTION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT
BACTERIAL VAGINOSIS AND CERVICAL ECTOPY**

Denis E. Stanko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. The objective of the study was to develop a treatment for recurrent bacterial vaginosis in patients with cervical ectopy and to estimate its efficacy. The authors conducted a prospective randomized trial including 95 patients aged 19 to 45 years old with a verified diagnosis of cervical ectopy and recurrent bacterial vaginosis. An anti-reccurent regimen was developed, including gynecological baths with 3 % hydrogen

* © Станько Д. Э., 2022

peroxide, 3 % acetic acid, Septomyrin gel, oral ornidazole, clindamycin suppositories, and lactobacillus donation. The patients were divided into 3 groups: Group 1 of 35 was treated with the traditional treatment regimen, Group 2 of 30 was treated according to the developed anti-recurrent treatment regimen, Group 3 of 30 included the anti-recurrent treatment regimen and the conduction of radiowave destruction with elective cryodestruction of the complicated form of cervical ectopy. The treatment of recurrent bacterial vaginosis according to the anti-recurrent scheme allows to achieve a longer remission period as compared to the conventional method, to decrease the probability of recurrence by 60–89 % at any time interval during 9 months. In patients with complicated cervical ectopy, the combination of anti-recurrent treatment and radiosurgical, elective cryodestruction tends to improve the results by 2,3 times.

Keywords: recurrent bacterial vaginosis, biofilm, cervical ectopy, chronic cervicitis, Gardnerella vaginalis, lactobacillus, gynecological baths, hydrogen peroxide, septomirin gel, acetic acid, ornidazole, clindamycin.

For citation: Stanko D. E. On the question of treatment of patients with recurrent bacterial vaginosis and cervical ectopy. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (2): 77–90. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.77.90 (In Russ.).

Введение. Одной из наиболее актуальных проблем, связанных с репродуктивным здоровьем женщины, является биопленочный бактериальный вагиноз (БВ) [1]. Данная патология представляет собой инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся значительным снижением или отсутствием перекись-продуцирующей лактофлоры влагалища с увеличением количества полимикробных ассоциаций анаэробов. Поскольку дисбиозы могут приводить к развитию сквамозных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени злокачественности на фоне персистенции папиллома-вирусной инфекции, восстановление микробиоценоза целесообразно не только в целях борьбы с дискомфортом, но и в качестве меры предупреждения поражений шейки матки, в том числе цервикального рака [2]. R. Brotman и соавторы пришли к выводу, что у женщин, страдающих БВ, либо у тех, у кого преобладают *Lactobacillus iners* в микробиоте влагалища, имеется наибольшая частота инфицирования вирусами папилломы человека [3]. Если вирус папилломы человека персистирует, то преобладание *L. iners* в составе микробиоты повышает шансы возникновения тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии [2]. Присутствие биопленок само по себе ассоциировано с длительным носительством вируса папилломы человека, в том числе высокого риска, и наличием атипичных клеток в цитологических мазках [4].

Особенностью течения БВ на современном этапе является значительная сложность в своевременной диагностике и терапии, частое рецидивирование, достигающее 58–76 % в течение 6 месяцев после лечения [5]. Ряд авторов продемонстрировали, что после завершения лечения метронидазолом до 40 % пациенток отмечают рецидивирование процесса в течение 3 месяцев. По результатам других исследований частота рецидивирования БВ достигает 80 % в течение 9 месяцев [6]. D.N. Fredricks с соавторами описывают увеличение количества анаэробов уже через месяц после лечения женщин с персистирующим БВ, в отличие от группы с эффективной терапией [7]. Критерии рецидивирования остаются на сегодняшний день недостаточно разработанным вопросом в диагностике БВ. Принято считать, что рецидивирующий БВ – это процесс с тремя и более случаями заболевания в течение года [7].

Согласно рекомендациям ВОЗ, Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) от 2018, 2021 гг. рекомендуемыми схемами лечения БВ предлагаются:

- метронидазол 400–500 мг внутрь 2 раза в день в течение 5–7 дней;
- внутривагинальный гель метронидазола (0,75 %) 1 раз в день в течение 5 дней; или
- внутривагинальный крем клиндамицина (2 %) 1 раз в день в течение 7 дней;

Альтернативные схемы лечения БВ:

- метронидазол 2 г перорально в однократной дозе; или
- тинидазол 2 г перорально в однократной дозе; или
- тинидазол 1 г перорально в течение 5 дней; или
- клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней; или
- деквалиния хлорид 10 мг – вагинальная таблетка 1 раз в день в течение 6 дней [8, 9].

В настоящее время единственным общепризнанным способом супрессивной терапии рецидивирующего БВ считается местное применение метронидазола на ночь по схеме дважды в неделю в течение 6 месяцев [6]. Ограниченные данные свидетельствуют об эффективности у женщин с множественными рецидивами схемы, включающей пероральный прием нитроимидазолов 7 дней, использованием борной кислоты 600 мг ежедневно интравагинально в течение 21 дня и далее 0,75 % метронидазол-геля дважды в неделю 4–6 месяцев. Имеются данные об эффективности лечения БВ молочной кислотой в монотерапии [10]. В исследованиях Е.Ф. Кира доказана необходимость двухэтапной терапии БВ, включающей в себя дотацию лактобактерий [11].

Цель: разработать и оценить способ лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сочетании с цервикальной эктопией.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное исследование с включением 95 пациенток УЗ «Гродненская центральная городская поликлиника. Женская консультация № 2» в возрасте от 19 до 45 лет с верифицированным диагнозом «эктопия шейки матки» и «рецидивирующий бактериальный вагиноз». Клинический диагноз БВ подтверждали наличием не менее 3 из 4 критериев Амсея, результатами микроскопии мазка с характерными изменениями. Кольпоскопически производили оценку состояния эктоцервикса. Для верификации цервикальной эктопии и определения формы течения проводили прицельную биопсию шейки матки. Для определения значения рН влагалищных выделений были использованы тест-полоски рН с шагом 0,2–0,3 единицы. Поскольку микрофлора влагалища подвержена внутрицикловым колебаниям, тестирование рН производилось на 18–23 день цикла.

На первом этапе исследования все пациентки были разделены на 3 группы методом адаптивной рандомизации. 1 группа (35 женщин) была пролечена по традиционной схеме терапии БВ. 2 и 3 группы включали в себя по 30 пациенток, пролеченных согласно разработанной противорецидивной схеме, которая содержала гинекологические ванночки, септомирин-гель, пероральный прием орнидазола, свечи с клиндамицином и дотационные лактобактерии. 3 группа пациенток после успешной коррекции биоценоза влагалища была подвергнута деструкции осложненной формы цервикальной эктопии сочетанным методом, включающим в себя радиохирургическое лечение шейки матки и симультанную элективную криодеструкцию зоны трансформации и цервикального канала.

Все случаи рецидива БВ из 1 и 2 групп на втором этапе исследования были пролечены согласно предлагаемой методике с расчетом итоговой эффективности. Контроль излеченности БВ производили в соответствии с нормативами ВОЗ с оценкой критериев Амсея. Критерии ВОЗ определяют два состояния: «норма» (в мазке присутствуют только лактобактерии или морфотипы лактобактерий доминируют на фоне небольшого количества других морфотипов) и «Бактериальный вагиноз» (лактобактерии отсутствуют или присутствуют в небольшом количестве на фоне смешанной микрофлоры и «ключевых» клеток). Микроскопию мазков для полной оценки микробиоценоза влагалища анализировали в том числе по методике, предложенной А.Р. Мавзютовым. Наблюдение осуществляли интервальным методом сразу после лечения, через 1–3–6–9 месяцев для 1 и 2 групп. Для 3 группы наблюдение проводили сразу после лечения БВ, а также через 2–6–9 месяцев после деструктивного лечения. Второй этап исследования включал в себя лечение рецидивов заболевания из 1 и 2 групп согласно схеме, применяемой в 3 группе пациенток. Для радиохирургической деструкции использовали аппарат «Surgitron» («Ellman International Inc.», США) с подходящей насадкой, для последующей селективной криодеструкции был использован по общепринятой методике аппарат «KrioMetrum» АК-2 Ver.3 с контактным эндоцервикальным криозондом.

Критериями исключения из исследования стали наличие инфекции, передающейся половым путем, сопряженного вагинита любой этиологии, беременность любого срока, возраст младше 19 и старше 45 лет, отсутствие стандартизированной подготовки перед взятием мазков из урогенитального тракта.

Для оценки различий между независимыми группами использовали критерий Стьюдента и Манна-Уитни для нормального и ненормального распределения, непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA Kruskal-Wallis test) для множественных сравнений в случае ненормального распределения. Для оценки безрецидивной выживаемости различных схем лечения использовали метод Каплана-Мейера с лог-ранковым критерием для группового сравнения. Для оценки шансов более раннего наступления рецидива у пациенток различных групп лечения использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Результат вычисления границ доверительного интервала доли представлен в виде точной оценки по биномиальному распределению с указанием доли и границ 95 % доверительного интервала. При демонстрации превосходства метода лечения определяли

доверительные интервалы для частоты успеха. Для оценки частот исходов лечения без рецидивов применяли критерий Хи-квадрат Пирсона. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов статистики Statistica 10.0 (StatSoft, США), SPSS 26 (IBM), Jamovi (<https://www.jamovi.org>, Австралия) при значимом уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В основе этиопатогенеза БВ лежат сопряженные нарушения состояния женского организма и количественно-качественные изменения микробиоты наружных отделов репродуктивного тракта женщины с формированием биопленки. Ярким признаком существования биопленочной формы БВ является обнаружение «ключевой клетки» в мазке, являющей собой визуальную квинтэссенцию адгезивной микробной кооперации. На долю микробных колоний приходится только 5–35 % массы биопленки, остальное – межклеточный матрикс, выполняющий важные функции в жизнедеятельности биопленки. Наличие биопленочной формы БВ в представленной работе было выявлено в 92,63 % случаев (95 % ДИ 0,854; 0,969).

Антибактериальные препараты способны оказывать свое влияние только на активно делящиеся клетки, практически не воздействуя на неактивные микроорганизмы, количество которых увеличивается пропорционально времени существования биопленки. Оставшиеся в живых после антибактериальной терапии клетки-персистеры дадут начало новой биопленке, что клинически повлечет за собой рецидив заболевания. В процессе восстановления колонии микроорганизмов начинают вырабатывать компоненты матрикса уже в течение 6–12 часов, зрелая биопленка формируется в среднем за 3 суток, а восстановление механически поврежденной зрелой биопленки возможно в течение 24 часов. Из этого следует, что профилактика формирования биопленки из патогенов должна быть осуществлена в течение первых 6 часов от момента реконтаминации, а борьба со сформировавшейся биопленкой должна включать в себя ее механическое повреждение и уничтожение микроорганизмов в сроки, не превышающие одних суток [12].

Отличительным признаком БВ является относительное или абсолютное преобладание анаэробов среди возбудителей данного состояния. В целом при БВ происходит увеличение разнообразия таксономических видов бактерий во влагалище в 4 раза [13]. Большинство бактерий, приводящих к развитию БВ, до сих пор не изучены. Выделяют комбинации отдельных микроорганизмов, получивших название БВ-ассоциированные бактерии (*Bacterial vaginosis-associated bacteria* – BVAB) группы 1, 2 и 3. Учитывая наличие *Gardnerella vaginalis* у здоровых женщин, на настоящий момент роль микроорганизма в качестве этиологического фактора БВ несколько пересмотрена. Однако сравнение генетического материала различных штаммов *Gardnerella*, выделенных из влагалища здоровых женщин и пациенток с БВ, продемонстрировало наличие как общих, так и отличительных свойств. Все штаммы обладают генами, ответственными за вирулентность, адгезию, формирование биопленок и устойчивость к противомикробным препаратам, а также продукцию вагинолизина. При этом штаммы, выделенные у женщин с БВ, характеризуются гемолитической активностью, хорошей адгезивностью к плоскому и цилиндрическому эпителию, формированию биопленок, способностью разлагать муцин, выраженной цитотоксичностью, уклонением от иммунитета и проявлением резистентности к противомикробным препаратам [14]. *Gardnerella vaginalis* часто становится первичным микроорганизмом, заселяющим эпителий влагалища после его очищения и приводящим к формированию биопленки [15]. Жизнедеятельность данного микроорганизма создает благоприятные условия для увеличения количества и проявления патогенных свойств другими анаэробными микроорганизмами, которые выступают в роли вторичных колонизаторов [16]. Помимо *G. vaginalis*, при БВ увеличивается концентрация *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus species*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Papillibacter*, *Aerococcus*, *Methanobrevibacter smithii* [13]. Кроме *A. vaginae*, которая чаще всего сопровождает *G. Vaginalis* при рецидивирующем течении БВ, во влагалище женщин встречаются *A. parvum*, *A. minutum* и *A. rimae*. Тем не менее патогенетическая роль данных микроорганизмов сегодня окончательно не определена. В исследовании С. Mitchell показано снижение концентрации HBD-2 при БВ и при доминировании перекись-непродуцирующих видов лактобактерий [17]. В то же время имеются данные, демонстрирующие способность *A. vaginae*, наоборот, повышать синтез HBD-2, синтезировать молочную кислоту [18]. Сочетание *G. vaginalis* и *A. vaginae* в составе биопленки обнаруживается у пациенток с наиболее устойчивой к лечению формой БВ.

Согласно большинству исследований БВ имеет значительную связь с резким снижением лактобактерий. В то же время результаты некоторых работ указывают на отсутствие существенных изменений в количестве лактобацилл при модификации их качественного состава с преобладанием *Lactobacillus iners* на фоне отсутствия *Lactobacillus crispatus* [13, 19]. *L. iners* обладает свойствами,

позволяющими данному виду быстро адаптироваться к меняющимся условиям вагинального биоценоза. Для данного типа микроорганизмов характерно повышение синтеза вагинолизина и отсутствие антагонистической активности в отношении избыточного размножения анаэробных микроорганизмов. Отсюда следует, что не стоит опасаться тотального уничтожения лактофлоры, так как при рецидивирующем БВ состояние предполагаемого мезоценоза не имеет антагонистической силы лактобактерий, представленных преимущественно *L. iners*.

В элиминации возбудителей БВ наибольшую эффективность демонстрируют препараты 5-нитроимидазольной группы и антибиотик клиндамицин. А. Swidsinski исследовал эффективность перорального приема метронидазола по стандартной схеме в течение 5 недель и выявил способность антимикробного препарата подавлять активность анаэробов даже в составе биопленки на период лечения с быстрым восстановлением их жизнедеятельности после прекращения приема лекарственного средства [20]. Известна способность нитроимидазолов формировать поры в биопленке при БВ, что может освобождать пространство для активности других соединений, разрушающих биопленку [21]. Орнидазол является усовершенствованной альтернативой метронидазолу. Он обладает лучшими фармакокинетическими свойствами среди 5-нитроимидазолов. Биодоступность орнидазола при пероральном применении достигает 90–100 %, период полувыведения около 13 часов, что повышает compliance приема препарата дважды в день без потерь эффективной концентрации. Среди всех нитроимидазолов орнидазол обладает максимальной проникающей способностью в жидкости и ткани организма, что имеет особо важное значение для санации конкордантной флоры полости матки и увеличенного количества влагалищной жидкости при БВ.

Клиндамицин – антибактериальный препарат с широким спектром действия из группы линкозамидов. Механизм его действия состоит в нарушении внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосомы. На ряд грамположительных кокков, анаэробов препарат оказывает бактерицидное действие, в том числе на *A. vaginae*, резистентный к нитроимидазолам. Большинство исследований показывает более высокую чувствительность видов *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia*, *Sneathia* к клиндамицину, чем метронидазолу. В исследовании R. H. Veigi и соавторов была проанализирована чувствительность 1 059 изолятов анаэробных бактерий, из которых менее 1 % были резистентны к метронидазолу, у 17 % изначально отсутствовала чувствительность к клиндамицину и 53 % изолятов приобрели резистентность после проведенной терапии этим препаратом. Поэтому при первом эпизоде БВ назначение клиндамицина несет значительный негативный риск использования, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу [22]. Абсолютно противоположные данные получены в работе P. Alves, в которой показана резистентность микроорганизмов влагалища к клиндамицину в двух третьих случаев, тогда как чувствительность к метронидазолу и тинидазолу отсутствует практически в 100 % [23]. Благодаря кворумной сигнализации, наличию неактивных клеток-персистеров и повышенной устойчивости микроорганизмов биопленки к высоким концентрациям антибиотиков очевидно, что использование клиндамицина может быть эффективным лишь после предварительной многократной дестабилизации биопленки и достижения уязвимого состояния формирующих ее микроорганизмов.

В женском генитальном тракте выделяют анатомический, физиологический, микробный и иммунный компоненты неспецифической защиты. Архитектоника цервикса, а также кислотность влагалища и эпителиальный покров, выполняющий роль механического и химического барьера, относятся к первому звену защиты. Иммунными составляющими защитного потенциала являются клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, гранулоциты, дендритные и тучные клетки, натуральные киллеры), а также гуморальное звено иммунитета и баланс неспецифических реакций слизистой оболочки.

Наличие цервикальной эктопии сопряжено с изменением физико-химического и цитокинового окружения влагалищного биотопа, что в совокупности с дисбиотическими процессами имеет двустороннюю направленность в поддержке порочного патогенетического круга между дисбиозом и цервикальной эктопией.

Известно, что содержимое цервикального канала имеет щелочную реакцию за счет секрета цервикальных желез. При наличии призматического эпителия на эктоцервиксе, в том числе при разрывах шейки матки с развитием эктропиона, содержимое не только находится в цервикальном канале, но и поступает во влагалище, тем самым уменьшая кислотность влагалищного содержимого [24]. Кислая среда влагалищной жидкости определяет выживаемость облигатной вагинальной микрофлоры и препятствует бурному размножению транзитной и патогенной микрофлоры. Отмечено, что антибактериальная активность антимикробных пептидов во влагалище повышается при pH меньше 4,6.

Муциназа и сиалаза, продуцируемые гарднереллами при БВ, приводит к переходу слизи в жидкое состояние щелочного характера, нивелируя ее защитный потенциал. Изменение кислотности влагалищного содержимого, характерное для БВ, является одной из важнейших причин образования «ключевых клеток» [25]. Для большинства влагалищных облигатных анаэробов (в том числе и *G. vaginalis*) оптимальное для размножения рН соответствует 7–8, так как они не имеют гена *ArsR* сигнальной системы, отвечающей за адаптацию к низкому рН. Снижение рН ведет к снижению активности фермента *LuxS*, отвечающего за синтез сигнальных молекул биопленок, нарушает их синтез, что способствует разрыву биопленки *G. vaginalis* [26].

Известно о существовании L- и D-изомеров молочной кислоты во влагалище, из которых D-форма синтезируется только «полезными» лактобактериями, преимущественно *L. crispatus* и *L. Jensenii*, и обладает защитным эффектом. Молочная кислота оказывает бактерицидный эффект в основном за счет недиссоциированной молекулы D-формы, изначально находясь в условиях кислой среды (в том числе сформированной другой органической кислотой) и имея константу диссоциации 3,86. Поэтому после нейтрализации рН менструальными выделениями не наблюдается подавление БВ-ассоциированных бактерий за счет молочной кислоты [27]. Аналогичным образом в щелочной среде БВ она не может проявлять свои свойства, выступая на начальных этапах в роли буферного нейтрализатора.

В то же время, согласно теории энзимативного катализа, продукты реакции тормозят активность ферментных комплексов микроорганизмов, действие которых направлено на создание молочной кислоты и получение накопленной энергии в виде молекул аденозинтрифосфорной кислоты. С этих позиций очевидно, что использование препаратов, содержащих лактат, не может активно стимулировать рост резидентных влагалищных лактобактерий.

Известно, что при БВ для получения энергии патологическая флора использует преимущественно маслянокислое и пропионовокислое брожение [28]. Маслянокислое брожение происходит при участии ряда ферментов. Ферредоксин содержит атомы железа, связанные с белковой молекулой цистеиновыми остатками полипептидной цепочки. Между собой атомы железа соединены сульфидными мостиками, стабильными лишь в нейтральной среде. При подкислении раствора ферредоксин распадается с образованием сероводорода. Этим фактом частично можно объяснить губительное действие кислой среды на БВ-ассоциированную флору, которая использует для энергообеспечения процесс маслянокислого брожения.

Существует два метаболических пути образования пропионата – акрилатный и сукцинат-пропионатный. В первом лактат постепенно восстанавливается до пропионата, а во втором – превращается в пропионат через стадию образования пирувата и сукцината. Таким образом, при недостатке субстрата лактат может активно использоваться анаэробными микроорганизмами для метаболических и энергетических целей. Поэтому закисление среды влагалища лактатом целесообразно лишь в условиях доминирования лактобактерий, которые прекрасно справляются с данной задачей самостоятельно.

Одновременно с лактобактериями симбионтный пул бифидобактерий поддерживает физиологические значения рН влагалищной жидкости за счет молекулы уксусной кислоты, которая определяет наличие органолептически определяемого запаха влагалищного интроитуса [29]. Молекула уксусной кислоты меньше и слабее, чем молочной кислоты, однако более жирорастворима, что вызывает более быстрое ее проникновение в клетки и наступление микробоцидного эффекта. Известно, что физиологически переносимые концентрации раствора уксусной кислоты способны эффективно и полностью осуществлять эрадикацию различных микроорганизмов в зрелых биопленках как в условиях *in vitro*, так и при клиническом использовании в лечении ран. Причем доказано, что антимикробный эффект достигается за счет не диссоциации и закисления среды, а полноценной молекулы уксусной кислоты [30]. Данное условие возможно при сохранении рН ниже 4,76 единиц, поэтому для успешного лечения биопленочного БВ требуется значительная нейтрализация и вымывание щелочных оснований. Освобождающаяся от ассоциированных с БВ рецепторная поверхность эпителиальных клеток становится доступной для ацидофильных микроорганизмов, адгезивность которых, напротив, в кислой среде повышается. Подобный эффект позволяет лактобактериям доминантно занять освободившуюся микробиологическую нишу, а продуцируемая молочная кислота начинает проявлять свои микробоцидные свойства недиссоциированной молекулы.

Продукция пероксида водорода лактобактериями является еще одним из наиболее важных защитных механизмов от колонизации патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. Физиологические концентрации этого метаболита не приводили к детектируемой инактивации бактерий, связанных с БВ, когда они инкубировались в оптимальных анаэробных условиях роста [27]. В то же время данные исследования проводились в условиях, не приближенных к таковым вагинальной

среды женщины. В нескольких исследованиях было показано, что антагонистическая активность некоторых штаммов лактобактерий, выделенных из микробиоты влагалища здоровых женщин, была связана не с низким значением pH и наличием молочной кислоты, а скорее, с присутствием пероксида водорода и протеолитически и ферментостойчивых компонентов, обнаруживаемых в культуре бесклеточного супернатанта [31]. В вагинальной жидкости пероксид водорода превращается в активные формы кислорода, такие как супероксидные анионы и свободные гидроксильные радикалы, которые очень токсичны для многих микроорганизмов и вирусных частиц, включая *G. vaginalis*, *C. albicans*, *Neisseria gonorrhoea*, *HIV-1* и несколько видов анаэробов, в том числе *Bacteroides spp.* [32]. Известно, что 1,7 % раствор пероксида водорода способен проникнуть в матрицу биопленки, разрушить клеточные стенки бактерий в биопленке при 10-минутной экспозиции. При этом высвобождение объемов кислорода, активных радикалов изменяет микроокружение, создавая сложности для выживания анаэробных микроорганизмов, а «вспенивающий» эффект приводит к послойной дестабилизации структуры биопленки. Большое количество пероксида водорода в присутствии галоидных соединений вагинальной жидкости, нейтрофилов, пероксидазы значительно повышает степень контроля микробиоценоза влагалища, в том числе за счет спонтанного образования молекул хлорноватистой кислоты [33]. В то же время неэффективность борьбы нейтрофилов с биопленками других микробов может быть связана с неполноценной реализацией респираторного взрыва и неадекватно низким выбросом перекиси водорода, ингибированием их фагоцитарной активности, блокировке хемотаксиса [34]. Отсюда следует, что использование 3 % пероксида водорода в виде гинекологических ванночек имеет смысл в качестве компонента комплексного лечения, оказывающего антибиопленочный, очищающий, иммуноконтролирующий, нестерилизующий антисептический эффект. Усиление рекрутирования нейтрофилов в вагинальную жидкость в представленном исследовании подтверждалось в результатах мазков на флору, полученных после курса гинекологических ванночек. При отсутствии различий в количестве лейкоцитов до лечения (в основном 3–5 в поле зрения) по группам ($p = 0,865$), во 2 и 3 группе достоверно количество лейкоцитов было выше после первого этапа лечения ($p < 0,01$), составило 7–9 в поле зрения и не отличалось между собой в группах 2 и 3 ($p = 0,08$).

Таким образом, антимикробным препаратам далеко не всегда удается попасть точно в цель, а учитывая растущую антибиотикорезистентность и полимикробный биопленочный характер заболевания, очевидна необходимость комбинации с иными средствами, эффективными в этих условиях.

Выход из этой ситуации найден в антисептиках, активных в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также некоторых грибов. У женщин с БВ специалисты смогли оценить 6 активных агентов: деквалиния хлорид, бензидамин, хлоргексидин, полигексаметилен бигуанид, повидон-йод и перекись водорода. Однако форма введения антисептика и положение женщины во время процедуры самостоятельного спринцевания, длительность экспозиции не позволяет поддерживать микробицидную концентрацию антисептика во всем пространстве влагалища в течение времени, достаточного для длительного терапевтического эффекта. Результаты многочисленных исследований отмечают положительную корреляцию между спринцеваниями и развитием БВ, а также рецидивированием процесса. Форма введения в виде гинекологической ванночки отличается от спринцеваний, она позволяет выдержать достаточную экспозицию лекарственного средства, позволяет произвести осушение и очищение влагалища от структурных элементов биопленки и погибших микроорганизмов.

С учетом возможности быстрого восстановления биопленки необходим пролонгированный режим антисептического воздействия, препятствующего также агрессивному размножению других колонизаторов влагалища, в том числе возбудителей кандидозной инфекции. Отечественным препаратом, обладающим широким спектром антимикробного действия, подавляющим развитие грибковой, аэробно-анаэробной инфекции в виде монокультур и микробных ассоциаций, является бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (септомирин). В основе его действия лежит прямое гидрофобное взаимодействие молекулы препарата с липидами мембран микроорганизмов, приводящее к их фрагментации и разрушению, не оказывая разрушающего влияния на живые и регенерирующие клетки и ткани организма человека. Препарат обладает противомикробным и противогрибковым действием как на монокультуры, так и на микробные ассоциации. Под действием бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония снижается устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, происходит потенцирование активности моноцитарно-макрофагальной системы. Форма выпуска в виде геля не оказывает раздражающего эффекта на слизистую влагалища, позволяет максимально продлить время вагинального присутствия препарата.

Важным свойством в борьбе с биопленками обладают и некоторые виды *Lactobacillus*, способные встраиваться в биопленки, созданные *G. vaginalis* (показано для штаммов *L. reuteri* RC-14, *L. rhamnosis* GR-1, *L. iners* AB-1, *L. crispatus*) и *A. vaginae* (показано для штаммов *L. reuteri* RC-14, *L. rhamnosis* GR-1), и приводить к нарушению биопленки, а также повышать эффективность лечения и даже приводить к гибели бактерий [21]. Поэтому неотъемлемым этапом противорецидивного лечения является колонизация влагалища теми типами лактобактерий, которые позволят сформировать устойчивый микробиоценоз с закислением влагалищной среды ниже 4,4 единицы pH на время размножения собственных лактобактерий женщины. С этой целью используется дотационная терапия перекись-продуцирующими штаммами лактобактерий per os и per vaginam. Исследования показали, что время дотации лактобактерий, способное восстановить баланс микрофлоры даже в состоянии дисбиотического нарушения, составляет 15 дней [35].

Важным фактором адгезионной способности *Lactobacillus* являются гетерополимерные внеклеточные фимбриальные придатки, присутствующие на различных грамположительных и грамотрицательных бактериях [36]. Закрепление лактобактерий происходит в несколько этапов – от «зацепки» в слизи «нанопружиной» до плотного соединения с ресничками вагинального эпителия по типу «защелки-молнии». В случае отсутствия здоровой вагинальной слизи сила закрепления незначительна, а нарушение целостности плоского эпителия приводит к неполноценности адгезии лактобактерий [37]. Поэтому длительное наличие очагов метапластического эпителия неполноценно заживающей цервикальной эктопии в сочетании с рецидивами БВ является фактором риска сохранения анаэробной биопленки, способной к быстрому восстановлению ввиду невозможности реализации колонизационной резистентности лактобактериями.

Таким образом, разработанная патогенетически обоснованная схема лечения включает в себя 3 этапа.

Этап 1 – стартовое лечение с целью разрушения биопленки этиологически значимых микроорганизмов, включает в себя назначение антисептических и дезинфицирующих лекарственных средств в виде многокомпонентных влагалищных ванночек в определенной последовательности 3–5 дней, антисептического геля и одновременный прием противомикробного средства для системного применения.

Пошаговая последовательность использования влагалищных ванночек такова:

1. Во влагалище вводится гинекологическое зеркало Куско.
2. Шейка матки обрабатывается стерильным ватным тампоном, удаляется слизь.
3. Гинекологическое зеркало заполняется 3 % раствором перекиси водорода в объеме, соразмерном емкости влагалища, с экспозицией 5 мин.
4. Гинекологическое зеркало без извлечения осушается стерильными ватными тампонами от остатка раствора за счет наклона вниз.
5. Вторая порция жидкости в виде 3 % уксусной кислоты вливается в объеме, соразмерном емкости влагалища, с экспозицией 5 мин.
6. Гинекологическое зеркало без извлечения осушается стерильными ватными тампонами от остатка раствора за счет наклона вниз.
7. Во влагалище вводится аппликатор вагинальный с набранным септомирин-гелем в количестве $\frac{1}{2}$ объема аппликатора, содержимое выдавливается, аппликатор извлекается.

Выполняется контроль pH влагалищных выделений перед проведением повторных процедур на 4, 5 дни лечения. При достижении на 4 или 5 день pH < 4,5 единиц ванночки следует прекратить и перейти ко второму этапу лечения. При pH > 4,5 единиц провести полный курс из 5 влагалищных ванночек.

В качестве противомикробного средства для системного применения использовали орнидазол по 500 мг внутрь 2 раза в 1 день в течение 5–7 дней. Прием препарата должен осуществляться после постановки гинекологической ванночки.

Этап 2 – назначение местной этиотропной антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибиотикам, противомикробных и противопрозоидных лекарственных средств с целью элиминации этиологически значимой патогенной и условно-патогенной бактериальной флоры, способной к биопленкообразованию. Применялся клиндамицин, свечи по 100 мг интравагинально 1 раз в сутки на ночь в течение 3 дней начиная сразу после отмены гинекологических ванночек.

Этап 3 – нормализация биоценоза влагалища после завершения курса антибактериальной терапии. Данный этап предусматривает восстановление лактофлоры начиная с 8 дня лечения одним из вариантов пробиотической терапии *Lactobacillus fermentum* в течение 15 дней. Альтернативный вариант – пероральные формы внутрь в виде капсул с пробиотическими штаммами лиофилизированных *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 не менее 10^9 КОЕ по 1 капсуле 2 раза в день 15 дней.

В исследуемых группах средний возраст пациенток с анаэробным дисмикробиоценозом и цервикальной эктопией статистически не отличался и составил $27,03 \pm 5,79$ лет. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что исследуемые группы пациенток являются репрезентативными. При верификации цервикальной эктопии во всех случаях был выявлен хронический цервицит различной степени выраженности. Кольпоскопическая картина была представлена зоной трансформации 1 и 2 типа с признаками аномальности 1 степени, лимфоидной инфильтрацией стромы в 94,7 % случаев. Процесс заживления сопровождался также образованием ретенционных кист с мутным содержимым в 25,26 % случаев. Следовательно, неполноценное заживление цервикальной эктопии связано с осложненной формой ее существования. При этом следует учитывать, что при длительном хроническом воспалении в тканях шейки матки происходят иммунологические изменения [38].

В результате динамического наблюдения было выявлено, что отсутствие клинико-лабораторных рецидивов в течение 6 месяцев было достигнуто в 1 группе лишь у 4 (11,43 %, ДИ 0,032; 0,267) пациенток, во 2 группе – у 20 (66,67 %, ДИ 0,472; 0,827) женщин, в 3 группе – у 25 (83 %, ДИ 0,653; 0,944) обследованных. Динамика безрецидивного периода в течение 9 месяцев наблюдения отражена на графике кривых выживаемости по Каплану-Мейеру, величина $p < 0,0001$ (рис. 1).

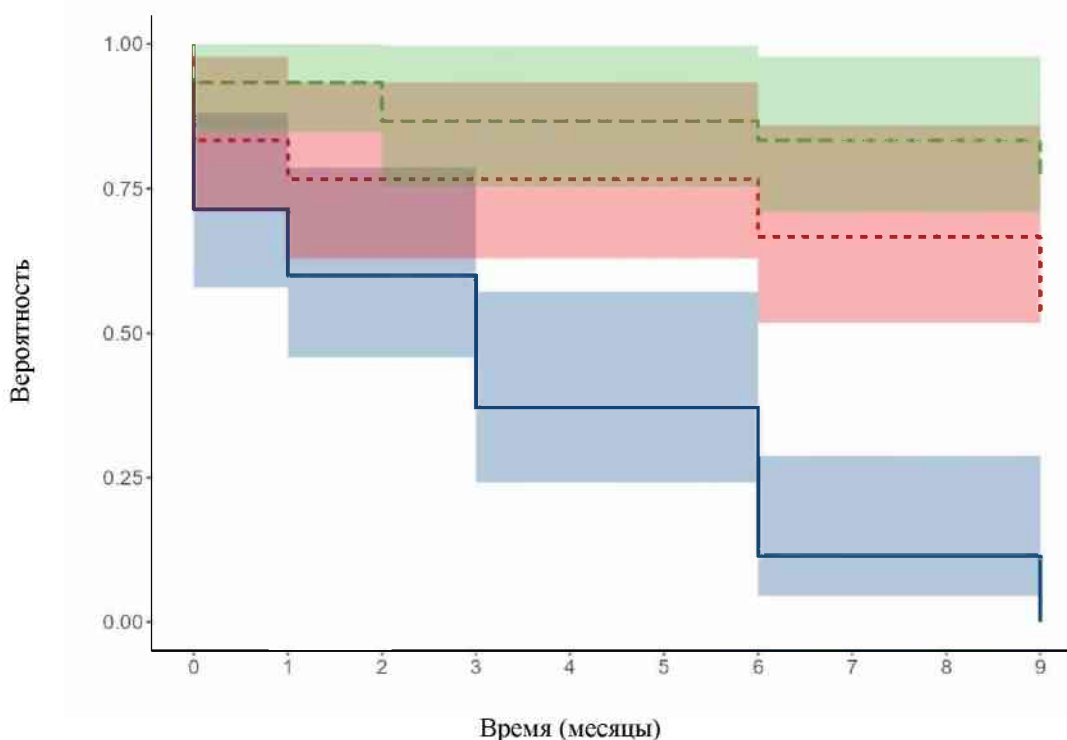


Рис. 1. Кривые выживаемости по Каплану-Мейеру при различных схемах лечения
Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for different treatment regimens

Примечание: Группа 1 – синий цвет, сплошная линия;
 Группа 2 – красный цвет, узкий пунктир; Группа 3 – зеленый цвет, широкий пунктир

Лог-Ранк тест выявил значимый эффект проводимого противорецидивного лечения терапии (Лог-Ранк тест = 49,1; $df = 2$; $p < 0,001$). При оценке состояния пациенток из 2 и 3 группы лечения в любой момент времени наблюдения в течение 9 месяцев вероятность рецидива была на 79 % и 91 % ниже, чем у пациенток из 1 группы, пролеченных традиционным методом.

В таблице представлены данные эффективности лечения рецидивирующего БВ в трех группах после лечения и по прошествии 9 месяцев наблюдения.

Таблица. Эффективность лечения рецидивирующего БВ
Table. Efficacy of treatment of recurrent bacterial vaginosis

Группа	Количество	Реконвалесценты сразу после лечения (%)	Отсутствие рецидивов через 9 месяцев после лечения (%)
1	35	25 (71,43 %, ДИ 0,537; 0,854)	0
2	30	25 (83,33 %, ДИ 0,653; 0,944)	16 (53,33 %, ДИ 0,343; 0,717)
3	30	28 (93,33 %, ДИ 0,779; 0,992)	23 (76,67 %, ДИ 0,577; 0,9)
p		> 0,1	< 0,05

Примечание: p – значение критерия Хи-квадрат Пирсона, ДИ – 95 % доверительный интервал для частот успеха

Для демонстрации отношения рисков рецидива при различных схемах лечения представлены 95 % доверительные интервалы на рисунке 2. Возможно, что у пациенток 2 и 3 групп вероятность рецидива была на 60–89 % и 80–96 % ниже чем у женщин, у которых использовались традиционные подходы к лечению.

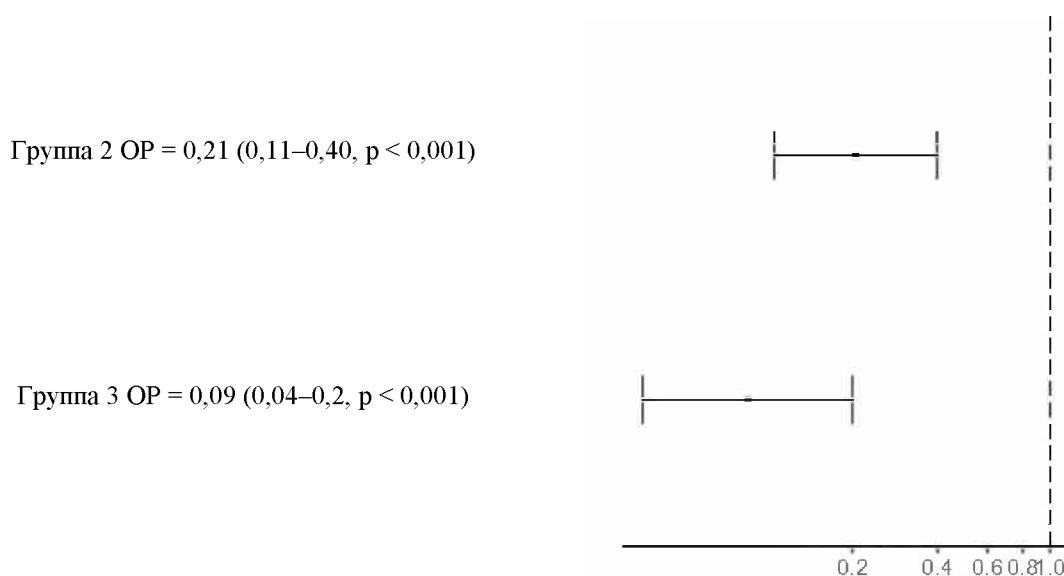


Рис. 2. Отношения рисков рецидива БВ для различных вариантов лечения по сравнению с традиционным способом

Fig. 2. Hazard ratios for BV recurrence for different treatment options compared with the traditional method
Примечание: ОР – отношение рисков (95 % доверительный интервал, p – величина уровня достоверности)

В ходе второго этапа исследования все случаи рецидивов БВ из 1 и 2 групп были подвергнуты повторной коррекции микробиоценоза по разработанной схеме с выполнением радиохирургического лечения в сочетании с электровапоризацией цервикального канала у пациенток с осложненной цервикальной эктопией. Кумулятивная частота успеха составила 83,54 % случаев без рецидивов заболеваний в течение 9 месяцев, при этом с уверенностью можно утверждать, что разработанный метод терапии БВ в сочетании с деструктивным лечением сопутствующей осложненной формы цервикальной эктопии позволяет достичь безрецидивного периода в 75,4–91,7 % случаев ($p < 0,05$). При анализе пропорциональных рисков по Коксу противорецидивная схема лечения БВ и в комбинации с радиохирургической и криодеструкцией шейки матки у пациентов позволяет в 3,9 и 8,6 раза, соответственно, уменьшить вероятность рецидива, чем при использовании традиционных методов лечения БВ. Сочетание деструкции и противорецидивной схемы лечения имеет тенденцию к улучшению результатов лечения почти в 2,3 раза по сравнению с использованием только противорецидивной схемы. Во всех случаях деструктивного лечения достигнута полная эпителизация шейки матки с формированием полноценного сквамозно-призматического стыка в области физиологического его нахождения без обнаруживаемой кольпоскопически зоны метаплазии (рис. 3).



Рис. 3. Кольпоскопическая картина цервикса пациентки до и после лечения
Fig. 3. Colposcopic picture of the patient's cervix before and after treatment

Заключение. Осуществление лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом по противорецидивной схеме позволяет достичь более длительной ремиссии по сравнению с традиционным методом, снизить вероятность развития рецидива на 60–89 %. У пациенток, имеющих осложненную цервикальную эктопию, сочетание противорецидивного лечения и радиохирургической, электровапорной криодеструкции имеет тенденцию к улучшению результатов еще в 2,3 раза за счет восстановления физико-химического и иммунологического барьера шейки матки.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

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

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

Список источников

1. Майоров М. В., Жученко Р. И., Черняк О. Л. Бактериальный вагиноз : практические аспекты этиологии, диагностики и лечения // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014. № 2. С. 55–61.
2. Piyathilake C. J., Ollberding N. J., Kumar R., Macaluso M., Alvarez R. D., Morrow C. D. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses // *Cancer Prevention Research*. 2016. Vol. 9, no. 5. P. 357–366.
3. Brotman R. M., Shardell M. D., Gajer P., Tracy J. K., Zenilman J. M., Ravel J., Gravitt P. E. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection // *The Journal of infectious diseases*. 2014. Vol. 210, no. 11. P. 1723–1733.
4. Donmez H. G., Sahal G., Akgor U., Cagan M., Ozgul N., Bekzac M. S. The relationship between the presence of HPV infection and biofilm formation in cervicovaginal smears // *Infection*. 2020. Vol. 48, no. 5. P. 735–740.
5. Tomás M., Palmeira-de-Oliveira A., Simões, S., Martinez-de-Oliveira J., & Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis : Standard treatments and alternative strategies // *International journal of pharmaceutics*. 2020. Vol. 587. P. 119659.
6. Coudray M. S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. Vol. 245. P. 143–148.
7. Fredricks D. N., Fiedler T. L., Thomas K. K., Mitchell C. M., Marrazzo J. M. Changes in vaginal bacterial concentrations with intravaginal metronidazole therapy for bacterial vaginosis as assessed by quantitative PCR // *Journal of clinical microbiology*. 2009. Vol. 47, no. 3. P. 721–726.
8. 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 // *International journal of STD & AIDS*. 2018. Vol. 29, no. 13. P. 1258–1272.
9. Workowski K. A., Bachmann L. H., Chan P. A., Johnston C. M., Muzny C. A., Park I., Reno H., Zenilman J. M., Bolan G. A. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 // *MMWR Recommendations and Reports*. 2021. Vol. 70, no. 4. P. 1.

10. Кира Е. Ф., Коршакова Н. Ю., Семенова К. Е. Эффективность вагинальных суппозиториев с молочной кислотой в монотерапии бактериального вагиноза // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа : международный научно-практический журнал*. 2018. Т. 8, № 6. С. 771–778.
11. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. М. : МИА, 2012. 472 с.
12. Гарифуллов Г. Г., Гатина Э. Б., Шигаев Е. Р. Некоторые аспекты развития инфекционных осложнений при артропластике // *Практическая медицина*. 2012. Т. 1, № 8 (64). С. 13–16.
13. Xia Q., Cheng L., Zhang H., Sun S., Liu F., Li H., Yuan J., Liu Z., Diao Y. Identification of vaginal bacteria diversity and its association with clinically diagnosed bacterial vaginosis by denaturing gradient gel electrophoresis and correspondence analysis // *Infection, Genetics and Evolution*. 2016. Vol. 44. P. 479–486.
14. Muzny C. A., Taylor C. M., Swords W. E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N., Schwebke J. R. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis // *The Journal of infectious diseases*. 2019. Vol. 220, no. 9. P. 1399–1405.
15. Patterson J. L., Stull-Lane A., Girerd P. H., Jefferson K. K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes // *Microbiology*. 2010. Vol. 156, no. 2. P. 392.
16. Machado A., Cerca N. Influence of biofilm formation by *Gardnerella vaginalis* and other anaerobes on bacterial vaginosis // *The Journal of infectious diseases*. 2015. Vol. 212, no. 12. P. 1856–1861.
17. Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., Hitti J. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1 β , independent of bacterial vaginosis // *Sexually transmitted diseases*. 2015. Vol. 42, no. 7. P. 358–363.
18. Doerflinger, S. Y. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner // *The Journal of infectious diseases*. 2014. Vol. 209, no. 12. P. 1989–1999.
19. Vitali B., Cruciani F., Picone G., Parolin C., Donders G., Laghi L. Vaginal microbiome and metabolome highlight specific signatures of bacterial vaginosis // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015. Vol. 34, no. 12. P. 2367–2376.
20. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L. P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstetrics & Gynecology*. 2005. Vol. 106, no. 5, part 1. P. 1013–1023.
21. McMillan A., Dell M., Zellar M. P., Cribby S., Martz S., Hong E., Fu J., Abbas A., Dang T., Miller W., Reid G. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011. Vol. 86, no. 1. P. 58–64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
22. Beigi R. H., Austin M. N., Meyn L. A., Krohn M. A., Hillier S. L. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004. Vol. 191, no. 4. P. 1123–1129.
23. Alves P., Castro J., Sousa C., Cereija T. B., Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model // *The Journal of infectious diseases*. 2014. Vol. 210, no. 4. P. 593–596.
24. Манухин И. Б., Фириченко С. В., Смирнова С. О., Вученович Ю. Д. Микробиота влагалища : диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений. Учебное пособие для врачей, клинических ординаторов, аспирантов интернов. М. : ГлавПринт, 2015. С. 61–62.
25. Молчанов О. Л. Патогенетические особенности и клиника бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019. № 2. С. 62–65.
26. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гарасько Е. А. Молекулярные механизмы топического назначения витамина С в лечении бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 11. С. 37–42.
27. O'Hanlon D. E., Moench V. R., Cone R. A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide // *BMC infectious diseases*. 2011. Vol. 11, no. 1. P. 1–8.
28. Gelber S. E., Aguilar J. L., Lewis K. L., Ratner A. J. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis* // *Journal of bacteriology*. 2008. Vol. 190, no. 11. P. 3896–3903.
29. Кира Е. Ф., Молчанов О. Л., Семенова К. Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 12. С. 31–36.
30. Bjarneholt T., Alhede M., Jensen P. Ø., Nielsen A. K., Johansen H. K., Homøe P., Hoiby N., Givskov M., Kirketerp-Møller K. Antibiofilm properties of acetic acid // *Advances in wound care*. 2015. Vol. 4, no. 7. P. 363–372.
31. Atassi F., Brassart D., Grob P., Graf F., Servin A. L. Lactobacillus strains isolated from the vaginal microbiota of healthy women inhibit *Prevotella bivia* and *Gardnerella vaginalis* in coculture and cell culture // *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006. Vol. 48, no. 3. P. 424–432.
32. Santos C. M., Pires M. C., Leao T. L., Hernández Z. P., Rodriguez M. L., Martins A. K., Miranda L. S., Martins F. S., Nicoli J. R. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment // *Microbiology*. 2016. Vol. 162, no. 7. P. 1195–1207.
33. Липова Е. В., Болдырева М. Н., Трофимов Д. Ю., Витвицкая Ю. Г., Чухриенко И. Ю., Мирзоянц М. А. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика) : пособие для врачей. М., 2009. 30 с.
34. Чеботарь И. В. Механизмы антибиопленочного иммунитета // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. Т. 67, № 12. С. 22–29.

35. Cianci A., Giordano R., Delia A., Grasso E., Amodeo A., De Leo V., Caccamo F. Efficacy of *Lactobacillus Rhamnosus* GR-1 and of *Lactobacillus Reuteri* RC-14 in the treatment and prevention of vaginosis and bacterial vaginitis relapses // *Minerva ginecologica*. 2008. Vol. 60, no. 5. P. 369–376.
36. Tripathi P., Beaussart A., Alsteens D., Dupres V., Claes I., Von Ossowski I., de Vos W. M., Palva A., Lebeer S., Vanderleyden J., Dufrene Y. F. Adhesion and nanomechanics of pili from the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG // *ACS nano*. 2013. Vol. 7, no. 4. P. 3685–3697.
37. Sullan R. M. A., Beaussart A., Tripathi P., Derclaye S., El-Kirat-Chatel S., Li J. K., Lebeer S., Vanderleyden J., Dufrene Y. F. Single-cell force spectroscopy of pili-mediated adhesion // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6, no. 2. P. 1134–1143.
38. Станько Д. Э., Ляликов Р. А., Штабинская Т. Т. Особенности локального иммунитета шейки матки у женщин с бактериальным вагинозом на фоне неосложненной цервикальной эктопии // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017. Т. 7. № 2. С. 307–308.

References

1. Mayorov M. V., Zhuchenko R. I., Cherniak O. L. Bacterial vaginosis: practical aspects of etiology, diagnosis and treatment. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny = Medical aspects of women's health*. 2014; (2): 55–61. (In Russ.)
2. Piyathilake C. J., Ollberding N. J., Kumar R., Macaluso M., Alvarez R. D., Morrow C. D. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prevention Research*. 2016; 9 (5): 357–366.
3. Brotman R. M., Shardell M. D., Gajer P., Tracy J. K., Zenilman J. M., Ravel J., Gravitt P. E. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 210 (11): 1723–1733.
4. Donmez H. G., Sahal G., Akgor U., Cagan M., Ozgul N., Beksac M. S. The relationship between the presence of HPV infection and biofilm formation in cervicovaginal smears. *Infection*. 2020; 48 (5): 735–740.
5. Tomás M., Palmeira-de-Oliveira A., Simões, S., Martinez-de-Oliveira J., & Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *International journal of pharmaceutics*. 2020; 587: 119659.
6. Coudray M. S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis - A brief synopsis of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 245: 143–148.
7. Fredricks D. N., Fiedler T. L., Thomas K. K., Mitchell C. M., Marrazzo, J. M. Changes in vaginal bacterial concentrations with intravaginal metronidazole therapy for bacterial vaginosis as assessed by quantitative PCR. *Journal of clinical microbiology*. 2009; 47 (3): 721–726.
8. 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. *International journal of STD & AIDS*. 2018; 29 (13): 1258–1272.
9. Workowski K. A., Bachmann L. H., Chan P. A., Johnston C. M., Muzny C. A., Park I., Reno H., Zenilman J. M., Bolan, G. A. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021; 70 (4): 1.
10. Kira E. F., Korshakova N. Y., Semenova K. E. The effectiveness of vaginal suppositories with lactic acid in the monotherapy of bacterial vaginosis. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa: mezhdunarodnyj nauchno-prakticheskij zhurnal = Reproductive Health. Eastern Europe: an international scientific and practical journal*. 2018; 8 (6): 771–778. (In Russ.)
11. Kira E. F. *Bacterial vaginosis*. Moscow: MIA Publishing House; 2012, 472 p. (in Russ.)
12. Garifullov G. G., Gatina E. B., Shigaev E. P. Some aspects of infectious complications during arthroplasty. *Prakticheskaya medicina = Practical medicine*. 2012; 1 (3): 13–16. (In Russ.)
13. Xia Q., Cheng L., Zhang H., Sun S., Liu F., Li H., Yuan J, Liu Z., Diao Y. Identification of vaginal bacteria diversity and its association with clinically diagnosed bacterial vaginosis by denaturing gradient gel electrophoresis and correspondence analysis. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016; 44: 479–486.
14. Muzny C. A., Taylor C. M., Swords W. E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N., Schwebke J. R. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *The Journal of infectious diseases*. 2019; 220 (9): 1399–1405.
15. Patterson J. L., Stull-Lane A., Girerd P. H., Jefferson K. K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*. 2010; 156 (2): 392.
16. Machado A., Cerca N. Influence of biofilm formation by *Gardnerella vaginalis* and other anaerobes on bacterial vaginosis. *The Journal of infectious diseases*. 2015; 212 (12): 1856–1861.
17. Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., Hitti J. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1 β , independent of bacterial vaginosis. *Sex. Transm. Dis*. 2015; 42 (7): 358–363.
18. Doerflinger, S.Y. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 209 (12): 1989–1999.
19. Vitali B., Cruciani F., Picone G., Parolin C., Donders G., Laghi L. Vaginal microbiome and metabolome highlight specific signatures of bacterial vaginosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015; 34 (12): 2367–2376.
20. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L. P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2005; 106 (5): 1013–1023.

21. McMillan A., Dell M., Zellar M. P., Cribby S., Martz S., Hong E., Fu J., Abbas A., Dang T., Miller W., Reid G. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011; 86 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
22. Beigi R. H., Austin M. N., Meyn L. A., Krohn M. A., Hillier S. L. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 191 (4): 1123–1129.
23. Alves P., Castro J., Sousa C., Cereija T. B., Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 210 (4): 593–596.
24. Manukhin I. B., Firichenko S. V., Smirnova S. O., Vuchenovich Yu. D. Vaginal microbiota: diagnosis, impact on women's health and correction of disorders. Training manual for physicians, clinical residents, postgraduate interns. Moscow : GlavPrint Publishers; 2015: 61–62. (In Russ.).
25. Molchanov O.L. Pathogenetic features and clinic of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya Sankt-Peterburga = Obstetrics and Gynecology St. Petersburg*. 2019; (2): 62–65. (In Russ.).
26. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Garasko E. A. Molecular mechanisms of vitamin C topical administration in the treatment of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2010; (11): 37–42. (In Russ.).
27. O'Hanlon D. E., Moench V. R., Cone R. A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC infectious diseases*. 2011; 11 (1): 1–8.
28. Gelber S. E., Aguilar J. L., Lewis K. L., Ratner A. J. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *Journal of bacteriology*. 2008; 190 (11): 3896–3903.
29. Kira E. F., Molchanov O. L., Semenova K. E. The biological role of lactic acid in the stability of the vaginal microecosystem. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014; (12): 31–36. (In Russ.).
30. Bjarnsholt T., Alhede M., Jensen P. Ø., Nielsen A. K., Johansen H. K., Homøe P., Hoiby N., Givskov M., Kirketerp-Møller K. Antibiofilm properties of acetic acid. *Advances in wound care*. 2015; 4 (7): 363–372.
31. Atassi F., Brassart D., Grob P., Graf F., Servin A. L. *Lactobacillus* strains isolated from the vaginal microbiota of healthy women inhibit *Prevotella bivia* and *Gardnerella vaginalis* in coculture and cell culture. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006; 48 (3): 424–432.
32. Santos C. M., Pires M. C., Leao T. L., Hernández Z. P., Rodriguez M. L., Martins A. K., Miranda L.S., Martins F.S., Nicoli J. R. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology*. 2016; 162 (7): 1195–1207.
33. Lipova E. V., Boldyreva M. N., Trofimov D. Ju., Vitvickaja Ju. G., Chuhrienko I. Ju., Mirzojanc M. A. Urogenital infections caused by conditionally pathogenic biota in women of reproductive age (clinical and laboratory diagnosis): guide for doctors. Moscow; 2009. 30 p. (In Russ.).
34. Chebotar I. V. Mechanisms of antibiofilm immunity. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 67 (12): C. 22–29. (In Russ.).
35. Cianci A., Giordano R., Delia A., Grasso E., Amodeo A., De Leo V., Caccamo F. Efficacy of *Lactobacillus Rhamnosus* GR-1 and of *Lactobacillus Reuteri* RC-14 in the treatment and prevention of vaginosis and bacterial vaginitis relapses. *Minerva ginecologica*. 2008; 60 (5): 369–376.
36. Tripathi P. Beaussart A., Alsteens D., Dupres V., Claes I., Von Ossowski I., de Vos W. M., Palva A., Lebeer S., Vanderleyden J., Dufrene Y. F. Adhesion and nanomechanics of pili from the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *ACS nano*. 2013; 7 (4): 3685–3697.
37. Sullan R. M. A., Beaussart A., Tripathi P., Derclaye S., El-Kirat-Chatel S., Li J. K., Lebeer S., Vanderleyden J., Dufrene Y. F. Single-cell force spectroscopy of pili-mediated adhesion. *Nanoscale*. 2014; 6 (2): 1134–1143.
38. Stanko D. E., Lyalikov P. A., Shtabinskaya T. T. Features of local cervical immunity in women with bacterial vaginosis against a background of uncomplicated cervical ectopia. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017; 7 (2): C. 307–308. (In Russ.).

Информация об авторах

Д.Э. Станько, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь, e-mail: 363den@mail.ru

Information about the authors

D.E. Stanko, assistant of Department, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: 363den@mail.ru.*

*Статья поступила в редакцию 11.04.2022; одобрена после рецензирования 26.04.2022; принята к публикации 10.06.2022.

The article was submitted 11.04.2022; approved after reviewing 26.04.2022; accepted for publication 10.06.2022.