

Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии

Профессор Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, д.м.н. К.Р. Бондаренко

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — это нарушение микрофлоры влагалища, возникающее в результате замены нормальной микробиоты высокими концентрациями анаэробных бактерий. С учетом частоты рецидивов БВ лечение и предотвращение рецидивов заболевания на данный момент являются важной проблемой фармакотерапии. Неэффективность антимикробных препаратов возникает из-за отсутствия полного представления о патогенезе БВ, а также причинах его рецидивов, что оказывает влияние на эффективность лечения. В данном обзоре рассмотрены последние данные о патогенезе БВ, методы лечения, а также возможные стратегии снижения рецидивов заболевания. На данный момент новые стратегии повышения эффективности лечения заболевания включают изменение дозы препарата, продолжительности лечения, долгосрочные профилактические режимы и использование агентов, разрушающих биопленку. В ряде исследований установлен положительный эффект применения высоких доз суппозиторий, содержащих метронидазол, в сочетании с противогрибковым средством, обычно миконазолом, что также полезно при смешанных бактериально-грибковых инфекциях влагалища. Вполне вероятно, что в будущем терапия будет включать одновременное применение нескольких компонентов, включая комбинации антибиотиков, антибиопленочных агентов и пробиотиков.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микрофлора влагалища, биопленки, лечение, рецидив, метронидазол, миконазол, суппозитории.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Бондаренко К.Р. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии. РМЖ. 2022;8:61–65.

ABSTRACT

Bacterial vaginosis: modern anti-relapse treatment tactics

Yu.E. Dobrokhotova, V.D. Kazantseva, K.R. Bondarenko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bacterial vaginosis (BV) is a disorder of the vaginal microflora resulting from the replacement of normal microbiota with high concentrations of anaerobic bacteria. Taking into account the frequency of bacterial vaginosis relapses, treatment and prevention are considered an important problem of pharmacotherapy. The inefficacy of antimicrobial drugs arises from the lack of a complete understanding of the bacterial vaginosis pathogenesis, as well as the causes of its relapses, which affects the treatment efficacy. This review examines the latest data on the bacterial vaginosis pathogenesis, treatment methods, as well as possible treatment tactics to reduce disease relapses. At the moment, new tactics to improve the treatment efficacy include changing the drug dose, the duration of treatment, long-term preventive regimens and the use of agents destructing the biofilm. A number of studies have established the positive effect of using high doses of suppositories containing metronidazole in combination with an antifungal agent, commonly miconazole, which is also useful for mixed, bacterial and fungal vaginal infections. It is likely that in the future, for the purpose of treatment efficacy, therapy will include the simultaneous use of several components, including combinations of antibiotics, antibiotic agents and probiotics.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginal microflora, biofilms, treatment, relapse, metronidazole, miconazole, suppositories.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Kazantseva V.D., Bondarenko K.R. Bacterial vaginosis: modern anti-relapse treatment tactics. RMJ. 2022;8:61–65.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — это нарушение микрофлоры влагалища, возникающее в результате замены нормальной микробиоты высокими концентрациями анаэробных бактерий, включая *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae*, *Dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Sneathia amnii*, *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* и др. [1].

В настоящее время рецидивирующий БВ является глобальной проблемой. Непосредственно само заболевание не опасно для жизни женщины, но рассматривается как фактор риска развития осложнений беременности, например преждевременных родов, а также может быть причиной эндометрита, сепсиса в гинекологической практике, в том числе после гинекологических операций

и аборт, абсцесса органов малого таза при введении внутриматочных спиралей [2, 3]. Согласно недавно проведенному метаанализу БВ диагностируется у 23–29% женщин репродуктивного возраста в общей популяции во всем мире. Существуют значительные различия между распространенностью заболевания в зависимости от региона и этнической принадлежности, при этом самая высокая распространенность наблюдается у женщин из Южной Азии (28,7%), а самая низкая — у женщин из Европы и Центральной Азии (22,8%) [4].

Факторы риска БВ включают большое количество партнеров мужского и женского пола, раннее начало половой жизни, отсутствие барьерной контрацепции, наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП), курение, употребление алкоголя и частые спринцевания влагалища.

Однако нет никаких доказательств того, что отказ от курения и прекращение спринцеваний снижают заболеваемость БВ. При постоянном использовании презервативов заболеваемость БВ снижается на 50%, комбинированных оральных контрацептивов — на 16% [5–7].

В представленном обзоре рассмотрены последние данные о патогенезе БВ, методы лечения, а также возможные стратегии снижения рецидивов заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ БВ

Несмотря на то, что БВ является наиболее распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста, его этиология до конца не изучена, и уже на протяжении многих лет исследователи выдвигают различные противоречивые гипотезы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что БВ имеет полимикробную этиологию, однако «первичным колонизатором» влагалища и инициатором образования биопленок считают *G. vaginalis* [8].

Во время развития БВ *Gardnerella spp.*, продуцируя аминокислоты, обеспечивает во влагалище благоприятную среду для роста других бактерий, ассоциированных с БВ (например, *Prevotella bivia* (*P. bivia*) [9]. С. Muzny et al. [10] выявили, что численность 4 «ключевых бактерий» (т. е. *P. bivia*, *Gardnerella spp.*, *A. vaginae* и *Megasphaera* типа I) значительно увеличивается за 4 дня до начала заболевания, что указывает на их роль во время инициации БВ.

Очевидная корреляция между развитием БВ и *Gardnerella spp.* иногда рассматривается как прямое доказательство причинно-следственной связи заболевания. Тем не менее не всегда наличие данного микроорганизма приводит к развитию БВ. Фактически *Gardnerella spp.* являются частью микробиоты влагалища здоровых женщин любого возраста.

Этот тип микроорганизмов характеризуется фенотипическим и генетическим разнообразием [11]. Вероятно, только определенные виды *Gardnerella* являются патогенными, а другие — естественными комменсалами. Не исключено, что некоторые виды бактерий вирулентны только при возникновении определенных условий. А. Swidsinsky et al. [12], используя метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), специфичный для *Gardnerella spp.*, первыми обнаружили, что эти виды способны образовывать биопленки на эпителии влагалища у женщин с БВ. Тем самым авторы объяснили природу ключевых клеток, т. е. клеток, покрытых биопленкой, преимущественно образованной *Gardnerella spp.* Также при исследовании выявлено, что биопленки *G. vaginalis* могут передаваться между половыми партнерами. Известно, что вторичные колонизаторы, такие как *A. vaginae* и *Sneathia spp.*, могут присоединяться к полимикробной биопленке и вызывать продукцию провоспалительных цитокинов.

В 2019 г. M. Vanechoutte et al. [13] с помощью метода цифровой ДНК-гибридизации провели анализ последовательности 81 секвенированного генома рода *Gardnerella* и выявили существование по крайней мере 13 групп, которые можно классифицировать как отдельные виды в рамках таксона, ранее известного как *G. vaginalis*. Это важный прорыв в области изучения рода *G. vaginalis*, который привел к измененному описанию вышеуказанного микроорганизма и, впервые, к включению большего количества видов *Gardnerella*, а именно *G. leopoldii*, *G. piovii* и *G. swidsinskii*.

E. Turner et al. [14] обнаружили, что рост *G. swidsinsky / G. leopoldii* выше среди пациенток с рецидивирующим БВ, чем среди пациенток в ремиссии, в связи с чем наличие данных видов может быть рассмотрено как маркер прогнозирования возможных рецидивов БВ в будущем. Кроме того, авторы предполагают, что более высокое содержание *G. swidsinskii / G. leopoldii* прямо или косвенно влияет на способность видов *Lactobacillus* восстанавливать и поддерживать нормальную микрофлору влагалища после проведения терапии метронидазолом. Также в ходе исследования выявлено, что применение борной кислоты может влиять на снижение содержания *G. swidsinsky / G. leopoldii* и, следовательно, на возникновение рецидивов заболевания.

J. Janda et al. [15] описали различия *G. vaginalis* в зависимости от активности β-галактозидазы, сиалидазы и содержания G + C ДНК. Различают от 8 до 17 метаболических биотипов *G. vaginalis* на основании присутствия или отсутствия вышеуказанных ферментов, таких как β-галактозидаза, липаза, и способности гидролизовать гипурат натрия, ферментировать сахара (ксилозу, арабинозу и галактозу) [16].

С помощью такого молекулярного метода, как рестрикционный анализ амплифицированной рибосомальной ДНК (ARDRA), продемонстрировано генотипическое разнообразие *G. vaginalis*. Зарегистрировано три различных генотипа *G. vaginalis*, два из которых продуцировали сиалидазу — гидролитический фермент, разрушающий защитные барьеры слизи. Сиалидаза используется некоторыми бактериями, ассоциированными с БВ, включая *G. vaginalis*, для разрушения и истощения защитных слизистых барьеров хозяина [17–19].

L. Hardy et al. [20] выявили ген сиалидазы А в 75% случаев обнаружения *G. vaginalis*, а также показали взаимосвязь между большим количеством гена сиалидазы А *G. vaginalis*, присутствием биопленки *G. vaginalis* и развитием БВ.

РОЛЬ *LACTOBACILLUS SPP.* В ПОДДЕРЖАНИИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ВАГЛИЩА

Обсуждая микробиоту влагалища, важно рассмотреть различные виды *Lactobacillus*. В 2011 г. J. Ravel et al. [21] обследовали 396 женщин репродуктивного возраста, относящихся к различным этническим группам (европеоидная, негроидная и монголоидная расы), с нормальным биотопом влагалища, оценив состав микробиома с помощью молекулярного метода секвенирования ДНК (РНК). Полученные бактериальные сообщества классифицировали на 5 типов: в 4 из них преобладали *L. iners* (34,1%), *L. crispatus* (26,2%), *L. gasseri* (6,2%) и *L. jensenii* (5,3%). В 5-м типе бактериального сообщества лидировали облигатные анаэробы, которые способствуют продуцированию молочной кислоты (27%), такие как *A. vaginae*, *Prevotella spp.*, *Atopobium spp.*, *Gardnerella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Aerococcus spp.*, *Fingoldia spp.*, *Mobiluncus spp.* и др., в связи с чем у пациенток данной группы сохранялось нормальное состояние влагалища, без повышения влагалищного pH.

Наличие *Lactobacillus* традиционно связано со здоровым микробиомом, но вид *L. iners* рассматривается, скорее, как патоген и может быть предложен в качестве причины развития заболевания и его диагностики. R. Pramanick et al. [22] выявили, что при нормальной микробиоте влагалища доминирует вид *L. crispatus*, тогда как *L. iners* (62,1%) чаще встречался при нарушениях микробиоты. В недавнем двойном слепом плацебо-кон-

тролируемом исследовании выявили, что применение *L. crispatus* в течение 11 нед. после курса лечения метронидазолом приводит к значительному снижению частоты рецидивов БВ по сравнению с плацебо (30% против 45%, $p=0,01$). Обилие *Lactobacillus* и видовое разнообразие, в том числе *L. crispatus*, снижены при бессимптомном БВ. *L. iners* обнаруживается лишь в совокупности с другими видами лактобактерий, что указывает на их неспособность самостоятельно поддерживать нормальную вагинальную микрофлору.

Клинические проявления и диагностика БВ

Несмотря на то, что патогенез и этиология БВ до сих пор не ясны, считается, что нарушение микрофлоры влагалища является основным фактором изменения его среды и возникновения клинических симптомов, таких как неприятный запах, выделения, зуд, жжение, а также повышение pH влагалища, выявляемое при гинекологическом осмотре, и наличие ключевых клеток, определяемое лабораторно [23]. Однако в 50–75% случаев БВ протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику заболевания и вызывает еще больше вопросов относительно его этиологии. Кроме того, диагностика БВ осложнена тем фактом, что влагалище представляет собой динамическую экосистему, изменяющуюся естественным образом на протяжении всей жизни женщины, — например, во время различных фаз менструального цикла, колебаний уровня прогестерона и эстрадиола, содержания гликогена во влагалище, pH влагалища и иммунного статуса [23–25].

При БВ выявлено присутствие ферментов, снижающих способность лейкоцитов хозяина бороться с инфекцией, а также повышение синтеза эндотоксинов, которые стимулируют выработку цитокинов и простагландинов во влагалище [26].

Кроме того, не ясно, вызван БВ образованием полимикробных биопленок *de novo* или передачей полимикробных биопленок при сексуальной активности.

Из-за отсутствия понимания механизмов, участвующих в развитии БВ, текущее лечение направлено на облегчение симптомов за счет уменьшения общего количества бактерий, связанных с БВ, и восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Подходы к лечению БВ

В 2018 г. Международный союз борьбы с инфекциями, передающимися половым путем (IUSTI), и Всемирная организация здравоохранения опубликовали рекомендации по лечению патологических выделений из влагалища. В руководствах рекомендуется применение метронидазола в дозе 400–500 мг 2 р/сут в течение 5–7 дней перорально, метронидазола в виде геля (0,75%) 1 р/сут в течение 5 дней или крема с клиндамицином (2%) 1 р/сут в течение 7 дней интравагинально в качестве первой линии терапии при неосложненном БВ. Альтернативные схемы включают применение 2 г метронидазола или тинидазола перорально однократно, 1 г тинидазола перорально в течение 5 дней, 300 мг клиндамицина перорально 2 р/сут в течение 7 дней или 10 мг деквалиния хлорида интравагинально 1 р/сут в течение 6 дней. Для лечения рецидивирующего БВ рекомендовано применение метронидазола интравагинально [27].

Примерно у 58–88% пациенток положительный эффект отмечается в течение 5 дней лечения метронидазолом или клиндамицином. Однако при 7-дневном применении метронидазола отмечена более высокая эффективность лечения, чем при 5-дневном, хотя далее, через 21 день (комбинированный относительный риск (ОР) 1,01, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–1,46) или 1 мес. (комбинированный ОР 0,91, 95% ДИ 0,70–1,18) после терапии разницы не наблюдается [27].

В плацебо-контролируемом исследовании с использованием геля метронидазола интравагинально 2 р/нед. в течение 16 нед. сообщалось о значительном снижении частоты рецидивов БВ по сравнению с таковым при применении плацебо. ОР через 16 и 28 нед. составил 0,43 (95% ДИ 0,25–0,73) и 0,68 (95% ДИ 0,49–0,93), при этом у 70 и 39, 34 и 18% женщин не наблюдалось БВ через 16 нед. и 28 нед. соответственно [28].

К сожалению, какими бы эффективными ни были эти методы лечения, существует вероятность развития устойчивости к антибиотикам. Кроме того, симптомы БВ часто рецидивируют у 58–76% женщин в течение 12 мес. после окончания лечения, при этом нередко пациентки отмечают отсутствие эффекта после лечения и нежелание применять антибиотики [29–31].

Первые исследования эффективности применения противомикробных препаратов при остром БВ были сосредоточены на оценке состояния пациенток непосредственно после окончания лечения, редко оценивая его через 30–35 дней. Вскоре стало очевидно, что частота рецидивов БВ, определяемая как ≥ 3 эпизодов в год, одинаково высока при применении как метронидазола, так и клиндамицина интравагинально [32].

A.S. Rosca et al. [33] продемонстрировали, что в полимикробных биопленках действительно происходят синергетические взаимодействия, которые приводят к повышенной устойчивости к противомикробным препаратам, что объясняет увеличение эпизодов рецидивов. Современные знания об этиологии БВ не позволяют нам однозначно определить, является ли наличие биопленки причиной БВ, но лучшее понимание процесса биопленкообразования и, что еще более важно, роли полимикробной биопленки в устойчивости к противомикробным препаратам будут, скорее всего, иметь решающее значение для разработки терапевтических стратегий, при которых частота рецидивов будет снижена.

В последнее время во многих исследованиях рассматриваются потенциальные альтернативные варианты терапии, в том числе антисептические средства, пробиотики и пребиотики, соединения растительного происхождения, противомикробные препараты, разрушающие биопленку. Однако, несмотря на многообещающие результаты, большинство средств еще не прошли клинические испытания.

Альтернативой антибиотикотерапии может являться применение 5 мл молочной кислоты интравагинально в течение 3 дней после окончания менструации на протяжении 6 мес. Так, например, в плацебо-контролируемом исследовании у 88% женщин, использовавших молочную кислоту, не наблюдалось рецидивов БВ в течение 1 года по сравнению с 10% женщин, принимавших плацебо [34, 35].

Пробиотики широко используются и рекомендуются врачами во всем мире с целью восстановления естественного баланса в микрофлоре влагалища [36]. Но, к сожалению,

нию, современные пробиотики часто не содержат в своем составе необходимых видов *Lactobacillus* и не проходят валидацию безопасности, качества или эффективности [37]. Предыдущий Кокрейновский систематический обзор не показал достаточных доказательств за или против их использования при лечении БВ [38].

S. Surapaneni et al. [39] рассмотрели схему приема нитроимидазола перорально в течение 7 дней с одновременным приемом борной кислоты в течение 30 дней и последующим применением метронидазола в форме геля интравагинально 2 р/нед. в течение 5 мес. и выявили снижение частоты рецидивов у 20 из 29 женщин.

При оценке использования борной кислоты при БВ важно отметить ее дополнительное действие, включая бактериостатическую и противогрибковую активность. Однако использование «разрушителей биопленки», вероятно, даст оптимальные результаты при использовании в сочетании с антибиотиками и продемонстрирует антимикробный синергизм. Антимикробная активность борной кислоты не влияет на содержание *Lactobacillus spp.*, что важно для поддержания баланса нормальной микробиоты влагалища, а также хорошо переносится интравагинально, в том числе длительно [39].

Большой интерес для лечения БВ в настоящее время представляет астодример натрия (не зарегистрирован для медицинского применения, проводятся клинические исследования), механизм действия которого заключается в ингибировании роста бактерий, связанных с БВ, блокировании их прикрепления к клеткам, а также подавлении образования и разрушения биопленки. Он выпускается в виде мукоадгезивного геля и не всасывается системно. Астодример натрия обеспечивает быстрое облегчение таких симптомов, как неприятный запах и патологические выделения из влагалища, а его использование для лечения и профилактики БВ подтверждено данными высококачественных клинических исследований, демонстрирующими более высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо.

Исследования препарата проведены в США и Европе, где астодример натрия применяли в виде геля интравагинально 1 р/сут через день в течение 16 нед. с последующим перерывом в лечении еще на 12 нед. Показатели клинического улучшения на 9–12-й день при применении астодримера натрия были выше, чем при применении плацебо: 62,5, 74,1, 55,2 и 22,2% при дозах 0,5, 1 и 3% астодримера и плацебо соответственно. Также и на 21–30-й день после окончания лечения клиническая эффективность составила 28,0, 46,2, 23,3% и 11,5% при дозах 0,5, 1 и 3% астодримера и плацебо соответственно ($p=0,006$ для 1% геля по сравнению с плацебо) [40].

В течение 8 нед. после окончания терапии уровень рецидива БВ был значительно ниже в группе применения астодримера по сравнению с плацебо (24-я неделя, 36,1% против 45,5%, $p=0,027$) [40].

Вышеуказанной схемы применения препарата также возможно придерживаться в качестве поддерживающей терапии после лечения БВ метронидазолом местно. Немаловажно, что препарат безопасен, хорошо переносится пациентами, а также не может вызвать резистентность к антибиотикам и не всасывается системно.

Деквалиния хлорид (ДКВ) — противомикробный антисептик с широкой антибактериальной и противогрибковой активностью, широко применяемый в Европе. В клинических исследованиях выявлено, что ДКВ облада-

ет такой же клинической эффективностью, что и клиндамицин, при лечении БВ. ДКВ рекомендовано применять по 10 мг ежедневно в течение 6 дней. Однако нет данных об эффективности применения препарата в качестве противорецидивного [27].

С учетом отсутствия новых противомикробных препаратов и схем лечения внимание ученых было сконцентрировано на изучении увеличения продолжительности терапии с 1 нед. до 2 нед., однако преимуществ не выявлено. Далее исследования были сосредоточены на увеличении дозы и концентрации тех средств, которые оказались эффективными для краткосрочного лечения БВ, а затем на использовании нескольких препаратов в комбинации и применении длительных профилактических схем.

В ряде исследований установлен положительный эффект применения высоких доз суппозитория, содержащих 500–750 мг метронидазола, в сочетании с противогрибковым средством, обычно миконазолом, что также эффективно при смешанных бактериально-грибковых инфекциях влагалища [41–43]. Показано, что при использовании вышеуказанной схемы положительный эффект лечения БВ составляет 93,4%, а лечения вульвовагинального кандидоза — 84,4% [41].

В открытом нерандомизированном исследовании было выполнено сравнение эффективности различных доз метронидазола (750 мг и 500 мг) в комбинации с миконазолом в течение 7 дней, а по достижении клинического эффекта пациенткам рекомендовано применение комбинации препарата 2 р/нед. в течение 3 мес., на протяжении которых рецидив отмечен значительно реже в группе с применением 750 мг метронидазола [44]. В последующем рандомизированном исследовании лечения высокими дозами метронидазола с миконазолом в течение 5 дней в месяц на протяжении 12 мес. отмечено снижение частоты рецидивов БВ при применении вышеуказанной схемы по сравнению с плацебо (21,2% против 32,5%, ОР 0,65, 95% ДИ 0,48–0,87) [45].

На российском рынке комбинация метронидазол + миконазол в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» представлена препаратом Лименда, который применяется по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней при первичном эпизоде БВ и в течение 14 дней при рецидивирующем. Вагинальные суппозитории Лименда представляют собой новую и эффективную лекарственную форму для лечения как первичного эпизода БВ, так и рецидивирующего, а пациентки отмечают удобство применения препарата и хорошую переносимость. На базе Пятигорского медико-фармацевтического института (филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) было проведено оригинальное исследование сопоставления кинетики высвобождения основного действующего вещества — метронидазола из вагинальных суппозиториях различного производства с использованием модели статического растворения. Сравнительная оценка количества метронидазола, высвобождаемого из вагинальных суппозиториях, содержащих метронидазол + миконазол в дозах 750 мг + 200 мг (Лименда) и препарат с теми же МНН действующих веществ и в той же лекарственной форме) и 500 мг + 100 мг (суппозитории), показала, что наибольшее количество метронидазола за оцениваемый период (6 ч) высвобождалось из препаратов с большей дозировкой метронидазола: ~15% (Лименда) и 11,36% от дозы сходного препарата против 2,16% для препарата с меньшей дозировкой [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так как причина и механизм рецидива БВ до сих пор не ясны, выявление у женщин в микрофлоре влагалища биопленки рассматривается на данный момент как единственная причина рецидивирующего БВ. Именно поэтому лечение должно быть рецибинированным, включающим как компоненты, разрушающие биопленки, так и средства, направленные на восстановление нарушенного баланса в микрофлоре влагалища. Однако оптимальные дозы и комбинации действующих веществ, продолжительность применения препаратов еще недостаточно изучены. В настоящее время применение комбинированных препаратов, содержащих противомикробные компоненты, при лечении смешанных инфекций может быть рекомендовано акушером-гинекологом амбулаторного звена. Учитывая частые рецидивы БВ и вульвовагинального кандидоза, возможно рекомендовать вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол + миконазол в дозах 750 мг + 200 мг (препарат Лименда). ▲

Литература

1. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251-257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
2. Tabatabaei N., Eren A.M., Barreiro L.B. et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *BJOG.* 2019;126(3):349-358. DOI: 10.1111/1471-0528.15299.
3. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушин А.Е. и др. Результаты исследования цервико-вагинальной микрофлоры методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство и гинекология.* 2018;11:50-59. [Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Gushchin A.Ye. et al. Results of a study of cervicovaginal microbiota by real-time PCR in pregnant women with threatened preterm labor. *Obstetrics and gynecology.* 2018;11:50-59 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.

4. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E. et al. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304-311. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
5. Guédou F.A., Van Damme L., Deese J. et al. Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2013;13:208. DOI: 10.1186/1471-2334-13-208.
6. Ranjit E., Raghubanshi B.R., Maskey S., Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018;2018:8349601. DOI: 10.1155/2018/8349601.
7. Forcey D.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S. et al. Factors Associated with Bacterial Vaginosis among Women Who Have Sex with Women: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(12):e0141905. DOI: 10.1371/journal.pone.0141905.
8. Березовская Е.С., Макаров О.И., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013;7(2):34-36. [Berezovskaya E.S., Makarov O.I., Gomberg M.A. et al. Biofilm formation at the bacterial vaginosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013;7(2):34-36 (in Russ.)].
9. Pybus V., Onderdonk A.B. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 1997;175(2):406-413. DOI: 10.1093/infdis/175.2.406.
10. Muzny C.A., Schwabe J.R. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601-606. DOI: 10.1093/cid/civ353.
11. Крысанова А.А., Гушин А.Е., Савичева А.М. Значение определения генотипов *Gardnerella vaginalis* в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза. *Медицинский алфавит.* 2021;1(30):48-52. [Krysanova A.A., Gushchin A.E., Savicheva A.M. Significance of *Gardnerella vaginalis* genotyping in diagnosis of recurrent bacterial vaginosis. *Medical alphabet.* 2021;1(30):48-52 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.
12. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):605-609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
13. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L. et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(3):679-687. DOI: 10.1099/ijsem.0.003200.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЛИМЕНДА

Метронидазол 750 мг +
Миконазол 200 мг

7 суппозиториев
вагинальных

Высокоактивный комбинированный противомикробный и противопаразитарный препарат для местного лечения бактериального вагиноза и инфекций влагалища полимикробной этиологии

- **Комплексная терапия смешанных вагинитов**
- **Доказанная высокая эффективность**
- **100% эффективность** при совмещенном приеме с пероральным секнидазолом
- **Возможно применение у беременных (II-III триместра)**



реклама



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

ЛП-006207