

УДК 618.15-002-036.87-08:615.331

Н.Ф. Захаренко¹, І.П. Маноліак², В.С. Сольський²
**Рецидивуючий бактеріальний вагіноз:
варіативний підхід з урахуванням можливих
патогенетичних аспектів**

¹ДУ «Центр інноваційних медичних технологій НАМН України», м. Київ²ДУ «Інституту педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 5-14; doi 10.15574/HW.2023.167.5

For citation: Zakharenko NF, Manoliak IP, Solskiy VS. (2023). Recurrent bacterial vaginosis: a variable approach taking into account possible pathogenetic aspects. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 5-14; doi 10.15574/HW.2023.167.5.

Мета — оцінити ефективність, тривалість клінічного результату, безпечність і переносимість комплексного лікування рецидивуючого бактеріального вагінозу (БВ) з послідовним застосуванням антибактеріального засобу та пробіотичних супозиторіїв.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 91 жінку репродуктивного віку із симптомним перебігом і діагнозом рецидивуючого БВ. Усім досліджуваним виконано первинну деконтамінацію вагінального тракту, яка полягала в десятиденному інтравагінальному введенні препарату «Тержинан». У подальшому учасниць рандомізовано на три зіставні групи. Після первинної санації пацієнткам групи 1 (n=30) не проведено додаткового медикаментозного призначення. Досліджуваним груп 2 (n=30) і 3 (n=31) рекомендовано щоденне введення вагінальних пробіотичних супозиторіїв «Біфолак» десятиденним курсом із наступним пролонгуванням їхнього застосування двічі на тиждень тривалістю 2 місяці в групі 3. Ефективність терапії БВ оцінено одразу після антибактеріального лікування та після шести місяців періоду спостереження за результатами клінічного обстеження, мікроскопічного аналізу мазків та визначення вагінального рН лакмусовими смужками.

Результати. Після завершення десятидобового курсу вагінальної санації серед усіх учасниць дослідження суб'єктивні та об'єктивні ознаки бактеріальної інфекції не визначалися, рН вагінального секрету перебувало у фізіологічних межах і статистично не різнилося між групами. На етапі шостого місяця спостереження за даними гінекологічного огляду, мікроскопії мазків та рН-метрії підтверджено чотири рецидиви захворювання в групі 1. У групі 2, жінки якої додатково отримували десятидобовий курс пробіотичної терапії, кількість епізодів повторного розвитку захворювання була суттєво меншою та становила 1 випадок за весь період спостереження. Пацієнтки групи 3 упродовж дослідження не відмічали проявів реінфекції та не мали об'єктивних ознак БВ. Застосування пробіотика безперервним курсом у 10 днів у групі 2, а також за його пролонгації в підтримувальному режимі (двічі на тиждень упродовж 2 місяців) у групі 3 поєднувалося зі стійкою нормалізацією кислотності вагінального секрету, про що свідчило збереження оптимальної рН до кінця періоду спостереження (4,07±0,14 і 3,94±0,17 — відповідно у групах 2 і 3 проти 4,43±0,14 — у групі 1; p<0,05). Повна відсутність повторних випадків БВ і нижчі, хоча й недостовірні, значення рН у групі 3 дали змогу судити про більшу протирецидивну ефективність тривалого застосування пробіотика на рівні тенденції.

Висновки. Традиційні схеми застосування антибактеріальних засобів у лікуванні БВ дають змогу досягнути клінічного та лабораторного ефекту на момент завершення курсу, проте не забезпечують його повного збереження на тривалий проміжок часу. Недоліком етіотропного підходу до лікування БВ є відсутність уваги до конкурентних властивостей індигенної флори як чинника протидії дисбіозу. Враховуючи патогенетичну сутність БВ, що полягає в порушенні балансу росту між умовно-патогенними мікроорганізмами та власною флорою, класичні антибактеріальні схеми можуть бути успішно доповнені шляхом зовнішнього введення еубіотичних штамів. У проведеному нами дослідженні показано переваги комплексної терапії антибактеріальним засобом і пробіотиком, які полягають у стабілізації кислотності вагінального простору та зниженні частки рецидивів захворювання з тенденцією до посилення ефекту паралельно тривалості лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, бактеріальний вагіноз, комплексна терапія, пробіотик, еубіотичні штами.

Recurrent bacterial vaginosis: a variable approach taking into account possible pathogenetic aspects

N.F. Zakharenko¹, I.P. Manoliak², V.S. Solskiy²

¹SI «Centre for Innovative Medical Technologies of the NAMS of Ukraine», Kyiv²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to evaluate the effectiveness, duration of the clinical result, safety and tolerability of the complex treatment of recurrent bacterial vaginosis (BV) with the sequential use of an antibacterial agent and probiotic suppositories.

Materials and methods. 91 women of reproductive age with a symptomatic course and a diagnosis of recurrent BV participated in the study. Primary decontamination of the vaginal tract was performed by all subjects and consisted of a 10-day intravaginal administration of the drug Terzhinan. Subsequently, the participants were randomized into three comparable groups. After primary remediation, no additional medication was prescribed to patients in the Group 1 (n=30). Subjects of the Groups 2 (n=30) and 3 (n=31) were recommended daily administration of vaginal probiotic suppositories Bifolak for a 10-day course, followed by prolongation of their use twice a week for 2 months in the Group 3. The effectiveness of BV therapy was evaluated immediately after antibacterial treatment and after a 6-month follow-up period based on the results of clinical examination, microscopic analysis of smears, and determination of vaginal pH with litmus strips.

Results. At the end of the 10-day course of vaginal sanitation, subjective and objective signs of bacterial infection were not detected among all study participants, the pH of the vaginal secretion was within physiological limits and did not differ statistically between the Groups. At the stage of the sixth month of observation, data from a gynecological examination, smear microscopy and pH-metry confirmed 4 recurrences of the disease in the Group 1. In the Group 2, whose women additionally received a ten-day course of probiotic therapy, the number of episodes of repeated development of the disease was significantly lower, and amounted to 1 case for the entire observation period. Patients of the Group 3 did not notice manifestations of reinfection during the study and had no objective signs of BV. The use of a probiotic for a continuous course

of 10 days in the Group 2, as well as its prolongation in a maintenance regimen (twice a week for 2 months) in the Group 3, was combined with a stable normalization of the acidity of the vaginal secretion, which was evidenced by the preservation of optimal pH until the end of the observation period (4.07 ± 0.14 and 3.94 ± 0.17 , respectively, in the Groups 2 and 3 against 4.43 ± 0.14 in the Group 1, $p < 0.05$). The complete absence of repeated cases of BV and the lower pH values ($p > 0.05$) in the Group 3 allowed us to consider the greater anti-relapse effectiveness of the long-term use of the probiotic at the trend level.

Conclusions. Traditional schemes for the use of antibacterial agents in the treatment of BV allow to achieve a clinical and laboratory effect at the end of the course, but do not ensure its complete preservation for a long period of time. The disadvantage of the etiotropic approach to the treatment of BV is the lack of attention to the competitive properties of the indigenous flora as a factor in countering dysbiosis. Taking into account the pathogenetic essence of BV, which consists in the violation of the growth balance between conditionally pathogenic microorganisms and its own flora, classical antibacterial schemes can be successfully supplemented by the external introduction of eubiotic strains. Our study showed the benefits of complex therapy with an antibacterial agent and a probiotic, which consisted in stabilizing the acidity of the vaginal space and reducing the rate of disease recurrence, with a tendency to increase the effect in parallel with the duration of treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

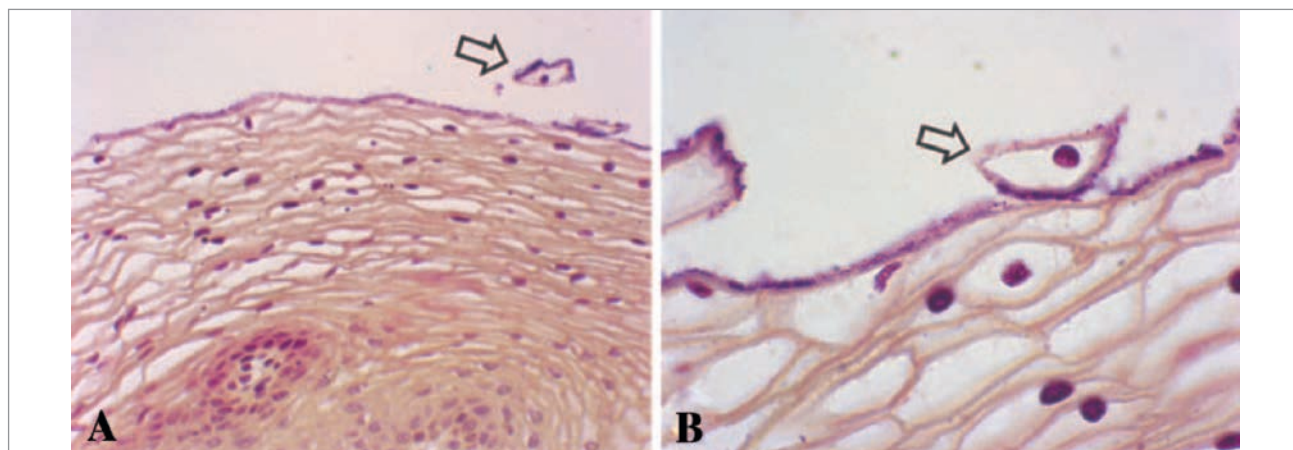
Keywords: women, bacterial vaginosis, complex treatment, probiotic, eubiotic strains.

Злагоджене функціонування репродуктивної системи жінки є запорукою реалізації базової потреби людини — продовження роду. Саме тому механізми захисту та протидії розвитку гінекологічної патології еволюційно сформувалися в багаторівневу систему, першим та основним ступенем якої є антиінфекційна безпека. Вагінальна нормофлора в стані фізіологічного балансу слугує бар'єром для висхідного проникнення хвороботворних штамів до органів малого таза. Порушення мікробіологічного гомеостазу статевих шляхів супроводжується втратою ними протекторних властивостей та неконтрольованим розмноженням патогенного пулу. Найпоширенішим дисбіозом у гінекологічній практиці та водночас провідним фактором в етіологічній структурі синдрому вагінальних виділень є бактеріальний вагіноз (БВ). На думку різних авторів, рівень поширеності БВ коливається в межах 20–60% та залежить від соціальних і популяційних передумов [33]. У цілому, за даними нещодавнього метааналізу, поширеність БВ має глобальний характер із частотою захворюваності від 23% серед жінок Європейського континенту до 31–33% в окремих групах Північної Америки [45].

У переважній більшості пацієнок БВ має малосимптомний перебіг і не створює незручностей у повсякденні. Утім, тривала, хоча й клінічно не активна, бактеріальна контамінація піхви тягне за собою великий масив ризиків [58]. Так, за даними С.М. Mitchell та співавторів, у близько 70% випадків ендометритів і 60% сальпінгітів бактеріологічний аналіз підтверджував активну присутність БВ-асоційованої флори [38]. Синтезовані нею протеолітичні ферменти (сіалідаза, муциназа, колагеназа, протеаза та ін.) здатні призводити до розпаду муцину, порушувати цілісність цервікального слизу, посилювати бактеріальну адгезію з подальшим висхідним

інфікуванням і розвитком запального процесу. Індуковані дисбіозом зміни слизового шару разом із модуляцією сигнальних шляхів локального імунітету створюють умови для вірусної інвазії та безперешкодної реплікації вірусних часточок [13,36,63]. Е. Gillet та співавторами проаналізовано результати близько 20 досліджень за участю понад 10 000 жінок, результатом чого стало встановлення чіткої взаємозалежності між захворюваністю на БВ і частотою цервікальних інтраепітеліальних новоутворень [21]. Тригером цього явища вважають зростання концентрації нітрозамінів — продуктів взаємодії летких амінів (метаболітів анаеробної флори) і нітритів (продуктів бактеріальної життєдіяльності). Тривалий контакт нітрозамінів із цервікальним епітелієм активізує клітинну трансформацію, що в комплексі з вірусним навантаженням призводить до посилення мутаційних процесів і ризику канцерогенезу [49].

Функціональний дисбаланс дисбіотичного генезу та інфекційно-запальні зміни на тлі його ускладнень створюють несприятливі умови та ряд перешкод успішному зачаттю [46,47]. Зростання частки запальних захворювань органів малого таза та інфікувань статевим шляхом в умовах персистуючого перебігу БВ призводить до структурних змін органів репродуктивної системи. У метааналізі за участю 3 229 жінок підтверджено в 3,3 раза більшу частоту безпліддя, особливо трубного генезу, у пацієнок із БВ відносно осіб без ознак дисбіозу [60]. На додаток до цього, активація локального імунітету та низькоградієнтного запального процесу у відповідь на БВ призводить до руйнування компонентів сім'яної рідини партнера [52,61]. Навіть у разі успішної нідації наявність БВ під час вагітності (15–37% випадків) значно знижує шанси на благополучне виношування та родорозрішення [66]. Відомо, що продукти бактеріальної



Примітки: стрілкою вказано на десквамований епітеліоцит з елементами бактеріальної біоплівки («ключові клітини»). Swidsinski. Biofilms in Bacterial Vaginosis. Obstet Gynecol 2005.

Рис. Гістологічний препарат епітелію піхви пацієнтки з бактеріальним вагінозом, вкритий безперервною біоплівкою (модифікація за Брауном–Хопсом за Грамом)

життєдіяльності — фосфоліпази характеризуються спорідненістю до ферментів амніонального епітелію та завдяки посиленню продукції простагландинів F2a і E2 слугують біохімічним тригером пологової діяльності [4]. Проникнення ж інфекції до плідних оболонок загрожує передчасним відходом навколоплідних вод, розвитком хоріонамніоніту, інфікуванням плода та післяпологовим ендометритом [17,31].

Невпорядковані статеві відносини, гормональний дисбаланс, особливості гігієни та іншого роду фактори можуть значно послаблювати неспецифічний захист статевих шляхів, що створює умови для росту анаеробних мікроорганізмів і розвитку БВ. Більшість фахівців відносять до типових збудників БВ мікроаерофільну *G. vaginalis* та облігатних анаеробних мікроорганізмів (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia buc.*, *Atopobium vaginae* та ін.) [49]. На сучасному етапі недостатньо розглядати БВ як просте зростання умовно-патогенного компонента у вагінальному просторі, а більше як складну форму організації бактеріального співіснування у вигляді біоплівки [53]. Бактеріальною біоплівкою є скупчення бактерій, вбудованих у синтезовану ними матрицю, що дає змогу забезпечити фіксацію до поверхні макроорганізму та між собою. До складу біоплівкового матриксу входять білкові (напр. фібрин), полісахаридні (напр. альгінат) сполуки та залишки еДНК [24]. У такий спосіб приховані від імунної системи господаря, засобів лікування та кислого середовища бактерії в біоплівках спричиняють локальне пошкодження тканин і слугують джерелом загострення інфекції [54,59]. Під час візуального огляду БВ характеризується

ся наявністю сірувато-білого нальоту на стінках піхви, тоді як мікроскопічне дослідження дає змогу виявити «ключові клітини» — патогномонічну ознаку БВ, які являють собою епітеліоцит, вкритий фрагментом біоплівки (рис.).

Провідну роль у формуванні біоплівок відводять когезивній (біоплівковій) формі *G. vaginalis*, яка зустрічається у 70–90% пацієнток із рецидивуючим БВ та характеризується вдвічі вищою активністю проти її диспергованого варіанта [32,54]. За принципом «хибного кола» під експресії генів вірулентності *G. vaginalis* настає саме за міжбактеріальної взаємодії в межах спільної біоплівки [12,34]. Поряд із цим накопичення продуктів анаеробної життєдіяльності, зокрема, амонію — метаболіту *P. bivia*, активно посилює бактеріальний ріст. Своєю чергою, утворення мікробіологічного зсуву в бік умовно-патогенного компонента супроводжується зниженням кислотності середовища, накопиченням різного роду метаболітів і появи передумов до конкурування з фізіологічними штамми [11,15,50]. Окремі види, як то *Mobiluncus*, перешкоджають фіксації лактобацил до епітеліального покриву, а бактерії роду *Leptotrichia* є конкурентами нормофлори за спільний субстрат живлення [62]. У разі ослаблення останньої або ж за інших несприятливих умов виникає неспроможність подолати анаеробний пул і поглиблення дисбалансу у вагінальній екосистемі [29].

Широкий спектр загроз, пов'язаних з БВ, змушує професійну спільноту приділяти значну увагу питанню протидії цій патології. Важливість проблеми підкреслює факт виділення БВ в окрему нозологічну одиницю в Міжнародній класифікації хвороб та визначення йо-

го як єдиного дисбіотичного стану, що потребує корекції. Загальноприйнятою тактикою лікування БВ є усталені схеми перорального і/або інтравагінального застосування метронідазолу та кліндаміцину. Дані літературних джерел свідчать, що представники групи нітроїмідазолів, до яких належить метронідазол, характеризуються ефективною протианаеробною дією, достатньою чутливістю до них патогенних мікроорганізмів та інертністю до лактофлори [6]. Відповідно до заявлених характеристик, поєднання метронідазолу та кліндаміцину – препарату широкого антибактеріального спектра, має забезпечувати виражений і тривалий терапевтичний ефект лікування. Тим не менше, як за даними фахових джерел, так і відповідно до нашого клінічного досвіду, більшість ефективно пролікованих жінок упродовж наступного року стикаються з повторним епізодом БВ [9,30]. Більше того, S.L. Hiller та співавтори повідомляють про випадки рецидивів БВ у 10–15% жінок вже в перший місяць після клінічного одужання [27]. У ряді публікацій відмічається, що частота повторних проявів БВ змінюється пропорційно тривалості періоду нагляду та зростає від 30% на 3 місяці після завершення терапії до близько 50–80% після 1 року спостереження [9,43]. Проблема рецидивуючого БВ не обмежується площиною асоційованих ризиків, але й зумовлена можливістю додаткового застосування антибактеріальних засобів та пов'язаними небажаними ефектами лікування. За умовно хорошої толерантності до кліндаміцину пероральне застосування метронідазолу зазвичай супроводжується нудотою, подеколи блюванням, специфічним присмаком у роті і розвитком кандидозу [43]. У світлі необхідності періодичних антибактеріальних курсів не слід нехтувати перспективою зниження чутливості причетних груп мікроорганізмів [1]. Прояви резистентності БВ-асоційованої флори є характерним явищем під час застосування кліндаміцину, тоді як неефективність метронідазолу зустрічається значно рідше. У своїй роботі R. Weigi та співавтори показали падіння чутливості патогенних мікроорганізмів після курсу лікування БВ на 47% до кліндаміцину та, практично, повне її збереження відносно метронідазолу [7]. З точки зору інших авторів, *G. vaginalis* все ж здатна розвивати резистентність до метронідазолу, особливо в разі її переважання як основного патогену [41]. Нестійкість терапевтичного ефекту антибактеріальних засобів у лікуванні БВ має багато-

компонентний характер, одним з яких є неповна елімінація патологічних мікроорганізмів і лише часткова супресія біоплівки [55].

Зниження бактеріального навантаження за відсутності колонізації слизової індигенною флорою створює сприятливе середовище для повторної контамінації облигатними анаеробами та рецидиву БВ [26]. Відновлення біоценологічного балансу в екосистемі вагінального простору є тривалим процесом і далеко не завжди відбувається самостійно [16]. Водночас надійне пригнічення патогенної флори та досягнення очікуваного клінічного результату лікування БВ без утворення стійкого нормоценозу піхви є явищем малоімовірним і може мати лише нетривалий характер. Експерти Центру контролю та профілактики хвороб США підкреслюють важливість перекиспродукуючих видів у протидії дисбіозу своїм визначенням БВ як клінічного синдрому з кількісним/якісним пригніченням лактобактерій та їхнім заміщенням поліштамами анаеробних мікроорганізмів [22]. У нормі завдяки природним адгезинам (ліпотейхоєвій кислоті, полісахаридам, білкам поверхневого шару, муцин- та фібронектинзв'язуючим протеїнам) молочнокислі палички домінують у вагінальному просторі, щільно фіксуються на епітеліоцитах, суцільно вкриваючи стінки піхви, та забезпечують феномен колонізаційної резистентності [62]. Вагінальний мікробіом здорової жінки на 90% представлений групою лактобактерій та меншою мірою біфідофлорою, сукупна життєдіяльність яких забезпечує достатній для протидії патогенним штамам синтез пероксидів, лізоциму та функціонального метаболіту – молочної кислоти [22]. Закислення середовища обмежує процеси життєдіяльності *G. vaginalis*, знижує її можливості до синтезу молекул кворумної сигналізації та процесу плівкоутворення [25]. Більше того, в умовах достатньої концентрації молочної кислоти захищає слизову від впливу агоністів toll-like рецепторів, фактора некрозу пухлин, пригнічує продукцію тканинами прозапальних цитокінів і знижує інтенсивність запального процесу [37]. Відомою є здатність біфідо- і лактобактерій до синтезу ряду бактеріоцинів та бактеріоциноподібних речовин, які, залишаючись інертними до аутофлори, блокують розмноження патогенів [62]. Як живі, так і загиблі представники фізіологічної мікробіоти сприяють збільшенню кількості активованих макрофагів та імуноглобулінів, тим самим посилюючи гуморальну та клітинну лан-

ки піхвового локального імунітету [28]. Поряд із протизапальною, антибактеріальною, імуномодулюючою активністю, життєдіяльність лакто- та біфідофлори спрямована на протидію патологічному плівкоутворенню. Вважається, що синтезовані молочнокислими бактеріями біосурфактанти перешкоджають бактеріальній адгезії до епітеліоцитів, що разом із хімічним впливом молочної кислоти порушує цілісність наявних і формування нових біоплівки. Протибіоплівкова активність індигенних мікроорганізмів та їхніх аналогів у формі пробіотичних препаратів була клінічно підтверджена в дослідженні P. Mastromaio, де вираженість такого впливу була навіть більшою відносно антибактеріальних препаратів [35].

Нині застосування зовнішньо введених живих штамів-еубіотиків для терапії БВ є питанням безлічі дискусій в експертній спільноті. Пробиотичні засоби і досі не входять до стандартів лікування БВ, що може бути зумовлене як додатковою вартістю лікування, так і результатами певної кількості клінічних досліджень, де їх ефективність була недоведена або контрверсійною [44]. Усе ж переваги такого підходу мають вагомим науковим обґрунтуванням, сила якого зростає паралельно накопиченню нових даних [40,57]. Так, у Кокранівському системному огляді за участю 4 422 симптомних пацієнтів, хворих на БВ, доведено користь послідовного застосування метронідазолу/кліндаміцину та інтравагінальних пробіотиків (RR=0,33; 95% CI: 0,14 до 0,77) [57]. У метааналізі результатів ще 5 клінічних досліджень призначення комбінації метронідазолу та пробіотиків порівняно з монотерапією метронідазолом асоціювалося зі зниженням кількості рецидивів і довготривалим ефектом лікування (RR=0,98; 95% CI: 0,91–1,06; P=0,57) [40]. За даними нещодавнього великого огляду 25 рандомізованих контрольованих досліджень, інтравагінальне введення пробіотиків у комплексній терапії БВ асоціювалося зі зменшенням мінімально ефективною концентрації антибактеріальних засобів [14]. Крім того, практично в усіх випробуваннях, за винятком рідкісних випадків лактобацилярної бактеріємії в імуноскомпроментованих осіб, засвідчено повну безпечність терапії БВ такого роду препаратами [8]. Тож, враховуючи особливості патогенезу БВ як нозології, що об'єднує бактеріальну інвазію та пригнічення фізіологічного вагінального пулу, а також недостатнє охоплення проявів дисбіозу в лікуванні антибак-

теріальними засобами, введення пробіотичних препаратів до стандартних терапевтичних схем передбачають зростання ефективності та безпечності лікування.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотиками є живі мікроорганізми, які за умови введення в достатній кількості є корисними для здоров'я хазяїна. В якості лікарських препаратів найчастіше застосовуваними є живі представники лакто- та біфідобактерій, що пов'язано з тривалою історією їхнього вивчення, доведеною безпечністю та перевагами для здоров'я пацієнтів. Введені ззовні молочнокислі штами як безпосередньо включаються в біоценоз піхви, так і, немало важливо, створюють оптимальні умови для активного росту власної індигенної мікрофлори [19,56]. Нещодавно на ринку фармацевтичних засобів з'явилися пробіотичні супозиторії «Біфолак», що являють собою ліофільно висушену масу живих ацидофільної палички та біфідобактерій на подібні природного поєднання в складі автохтонної мікрофлори вагінального простору. *L. acidophilus* та *Bifidobacterium* є ефективними продуцентами молочної кислоти, більшості біологічно-активних субстанцій та здатні до взаємопосилення метаболічної активності кожного виду [3]. На додаток до вираженого кислотопродуруючого потенціалу біфідобактерії забезпечують синтез лізоциму, інтерферонів, амінокислот і стримують деградацію секреторного IgA [20,39]. Як і більшість представників виду лактобактерій, *L. acidophilus* бере участь у формуванні колонізаційної резистентності. Активна продукція ацидофільною паличкою бактеріоцинів посилює її здатність до конкурування та дає змогу пригнічувати ріст *G. vaginalis* L. навіть за умови недостатньої кислотності середовища [5]. У своєму дослідженні Boris та співавтори показали спроможність *L. acidophilus* до зміщення фіксованої на епітелії *G. vaginalis*, тоді як *L. gasseri* та *L. jensenii* лише протидіяли бактеріальній адгезії та формуванню біоплівки [48]. Результати клінічних випробувань засобів на основі *L. acidophilus* у лікуванні БВ підтвердили їхню здатність відновлювати власний мікробіом і збільшувати чисельність лактобактерій у вагінальному біотопі [2,23].

Для визначення переваг комплексного підходу до лікування БВ, в основі якого лежить поєднання бактеріальної елімінації та відновлення біоценозу піхви засобом «Біфолак», порівняно з тактикою застосування протимікробного засо-

Таблиця

Клінічна характеристика досліджуваних жінок до початку лікування, абс. (%)

Прояви БВ	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 3, n=31
Наявність вагінального нальоту	30 (100)	30 (100)	31 (100)
Скарги на виділення	29 (96,7)	28 (93,3)	30 (96,8)
Диспареунія	6 (20,0)	7 (23,3)	7 (22,6)
Свербіж	7 (23,3)	11 (36,7)	9 (29,0)
Гіперемія, набряк	8 (26,6)	10 (33,3)	10 (32,3)
pH вагінального секрету >4,5	30 (100)	30 (100)	31 (100)
Наявність «ключових клітин» у вагінальному мазку	30 (100)	30 (100)	31 (100)

бу як монотерапії на нашій базі проведено рандомізоване проспективне дослідження.

Мета дослідження — оцінити ефективність, тривалість клінічного результату, безпечність і переносимість комплексного лікування рецидивуючого БВ із послідовним застосуванням антибактеріального засобу та пробіотичних супозиторіїв.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 91 жінку репродуктивного віку з діагнозом рецидивуючого БВ та симптомним перебігом. Учасниці випробування звертали-ся до гінеколога та були проліковані з приводу принаймні одного епізоду БВ упродовж останніх двох років. Діагноз БВ підтверджено за наявності щонайменше 3 із 4 критеріїв Амсея [64]. На первинному етапі лікування усім жінкам проведено 10-добовий курс вагінальної санації комбінованим антибактеріальним і проти-запальним засобом «Тержинан» (200 мг терніда-золу, 100 мг неоміцину сульфату, 100 000 МО ністатину, 4,7 мг преднізолону натрію мета-сульфобензоату) та в подальшому рандомізо-вано на три зіставні групи. Пацієнтки групи 1 (n=30) після завершення курсу протимікробно-го лікування підлягали спостереженню та кон-тролю лабораторних показників без додатково-го медикаментозного втручання. У двох інших групах, після усунення бактеріального чинни-ка з метою сприяння відновленню мікробіому, призначено пробіотичні супозиторії «Біфолак» (не менше 5×10^7 *L. acidophilus* та *Bifidobacteri-um* в одному супозиторії) відповідно до різних за тривалістю схем лікування. Учасницям гру-пи 2 рекомендовано щоденне інтравагіналь-не введення супозиторіїв «Біфолак» упродовж 10 днів, тоді як жінки групи 3 після десятидобо-вого курсу пробіотика продовжили його засто-сування в підтримувальному режимі двічі на тиждень тривалістю 2 місяці.

Обстеження досліджуваних проведено впер-ше до початку лікування, одразу після завер-

шення курсу антибіотикотерапії та наприкінці шостого місяця спостереження. Оцінено скарги пацієнток, дані гінекологічного огляду, резуль-тати мікроскопічного дослідження вагінальних мазків і показники рН-метрії (лакмусовими смужками, діагностичний крок 0.3). Визначен-ня кислотності вагінального секрету виконано в ділянці заднього склепіння на 18–23-тю добу менструального циклу для уникнення розхо-дження у зв'язку з можливими циклічними коли-ваннями складу мікрофлори піхви.

Дослідження виконано відповідно до прин-ципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На про-ведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Статистичну обробку проведено на базі про-грамного забезпечення «Excel XP» (Microsoft Office, USA) і «Statistica for Windows v. 13.0» (Statsoft, USA) з обчисленням середньої ариф-метичної величини (M) і похибки середньої арифметичної (m). Статистичну значущість відмінностей оцінено за допомогою коефіцієн-та достовірності (P), розрахованого на основі t-критерію Стьюдента. Різницю показників прийнято достовірною за $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Переважними скаргами серед досліджуваних усіх груп були патологічні вагінальні виділення (n=87, 95,6%), на тлі яких ряд пацієнток відмі-чали свербіж (n=27; 29,6%), печію (n=15; 16,5%) і дискомфорт під час статевих відносин (n=20; 22%) (табл.). Частота рецидивів БВ упродовж останніх 24 місяців коливалася в межах від 1 до 5 випадків та була рівномірно розподілена між усіма групами (група 1 — $2,4 \pm 0,21$; група 2 — $2,5 \pm 0,31$; група 3 — $2,6 \pm 0,26$; $p > 0,05$). За даними гінекологічного огляду, зазвичай виявлялася на-явність сірувато-білого нальоту на стінках піхви з характерним запахом, ознаки помірної гіперемії та набряку. Середні результати рН-метрії ва-

гінального секрету статистично не різнилися між групами та підтверджували зсув показника в лужний бік ($4,88 \pm 0,17$ — у групі 1; $4,87 \pm 0,21$ — у групі 2; $4,92 \pm 0,19$ — у групі 3; $p > 0,05$).

Після завершення десятидобового курсу антибактеріальної терапії пацієнтки усіх груп відмічали зникнення проявів дискомфорту в зоні статевих органів, відсутність патологічних виділень і властивого запаху. Результати гінекологічного огляду свідчили про успішну санацію вагінального простору, усунення характерного нальоту та запальних проявів на його стінках. Мікроскопічний аналіз вагінальних мазків підтверджував відсутність ключових клітин та ознак бактеріальної активності. Кислотність секрету піхви перебувала в межах фізіологічних значень і статистично не різнилася між трьома групами ($4,14 \pm 0,2$ — у групі 1; $4,20 \pm 0,19$ — у групі 2; $4,17 \pm 0,19$ — у групі 3; $p > 0,05$). Отже, проведений курс локальної антибактеріальної терапії повною мірою досягав клінічного ефекту, супроводжувався бактеріальною деконтамінацією та відновленням кислого середовища у вагінальному просторі. На цьому етапі жінки групи 1 припиняли медикаментозну терапію та продовжували участь у дослідженні в режимі спостереження. Учасниці двох інших груп розпочали десятидобовий курс лікування пробіотичними супозиторіями з пролонгуванням до 2 місяців періодичного застосування в групі 3. Дані обстеження пацієнток на остаточному етапі дослідження підтвердили виправданість такого підходу. Так, упродовж періоду нагляду принаймні 6 (20%) учасниць групи 1 мали скарги на ті чи інші прояви дисбіозу, серед яких у подальшому 5 випадків кваліфіковані як рецидиви БВ. Своєю чергою, у групах застосування пробіотика (групи 2 і 3) утримувався досягнутий результат і стійкість фізіологічного вагінального балансу. У групі 2 лише 1 пацієнтка відмічала відновлення симптомів захворювання на п'ятому місяці спостереження та мала клінічно-лабораторне підтвердження БВ. Найбільш тривалий і виражений ефект лікування БВ відзначався в групі 3, учасниці якої упродовж шести місяців не мали скарг на дискомфорт, ознак реінфекції та патологічних змін у вагінальному мазку. Вірогідним поясненням відсутності рецидивів хвороби в групі 3 та незначної їх кількості в групі 2 було посилення неспецифічного протибактеріального захисту статевих шляхів у зв'язку з підтримкою стабільності нормоценозу на тлі зовнішнього введення молочнокислих

бактерій. На користь такого припущення свідчили результати проведеної рН-метрії вагінального секрету, згідно з якими, кислотопродуруюча активність індигенної флори серед жінок груп 2 і 3 достовірно перевищувала таку в усіх досліджуваних групах на початку дослідження, а також у групі 1 на момент його завершення ($4,07 \pm 0,14$ і $3,94 \pm 0,17$ — відповідно в групах 2 і 3 проти $4,43 \pm 0,14$ — у групі 1; $p < 0,05$). З огляду на повну відсутність рецидивів БВ та нижчі, хоча й недостовірні, значення рН у групі 3 судили про тенденцію до зростання ефективності за тривалого застосування пробіотика. Досліджувані пацієнтки трьох груп оцінювали процес лікування на всіх його етапах як комфортний, побічні явища, алергічні реакції та іншого роду непереносимості не фіксувалися.

Отримані нами результати засвідчують ефективність комбінованої терапії похідними імідазолу та антибіотиком широкого спектра дії для усунення клініко-лабораторних проявів БВ. Ці дані відповідають загальноприйнятому фаховому консенсусу, висновкам більшості клінічних досліджень, а також рекомендаціям національних і міжнародних протоколів лікування БВ [42]. Існують джерела, що вказують на зростання кількості лактобактерій у вагінальному просторі в лікуванні метронідазолом як потенційний чинник самостійного відновлення нормоценозу [67]. Однак підсумки нашого дослідження вказують на хибність такого підходу, унаслідок фіксування випадків зворотності патологічних процесів у вагінальному біотопі поза основним курсом лікування. Відповідно до аналізу отриманих результатів, відсоток рецидивів БВ на тлі лікування антибактеріальними засобами становить 16,7% за період піврічного спостереження, що є суттєво нижчим показником відносно літературних даних [27,43,51] та пояснюється незначною чисельністю вибірки. Все ж частка зворотних випадків дисбіозу розглядається нами як значуща та зумовлює доцільність додаткового медикаментозного втручання.

Застосування пробіотика в якості ад'ювантної терапії поєднується зі стабілізацією нормального рН вагінального секрету на увесь період нагляду, що свідчить про збереження достатньої концентрації молочної кислоти — функціонального метаболіту індигенної флори з бактеріостатичними, антибіоплівковими та протизапальними властивостями [19,25]. Вагоме зниження частки рецидивів БВ у групах послідовного застосування протимікробного

та пробіотичного засобів узгоджується зі значною кількістю досліджень [14,40,57] та підтверджує важливість підтримки нормоценозу піхви для закріплення результатів етіотропного лікування.

Висновки

Причетність БВ до широкого спектра захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці зумовлює необхідність ефективного та надійного усунення дисбіозу ще до розвитку можливих ускладнень. Традиційні схеми застосування антибактеріальних засобів у лікуванні БВ дають змогу досягнути клінічного та лабораторного ефекту на момент завершення курсу, проте не забезпечують його повного збереження на тривалій проміжок часу. Повторні прояви захворювання призводять до необхідності додаткового застосування протимікробних засобів,

що в перспективі може стати основою для зниження чутливості анаеробної флори. Недоліком етіотропного підходу до лікування БВ є відсутність уваги до конкурентних властивостей індигенної флори як чинника протидії дисбіозу. Враховуючи патогенетичну сутність БВ, що полягає в порушенні балансу росту між умовно-патогенними мікроорганізмами та власною флорою, класичні антибактеріальні схеми можуть бути успішно доповнені шляхом зовнішнього введення еубіотичних штамів. У проведеному нами дослідженні показано переваги комплексної терапії антибактеріальним засобом і пробіотиком, які полягають у стабілізації кислотності вагінального простору та низькому рецидивуванню захворювання з тенденцією до посилення ефекту паралельно тривалості лікування.

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. (2014). Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 210 (4): 593–596. doi: 10.1093/infdis/jiu131.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. (1983). Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 74: 14–22.
- Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. (2004). Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 291: 1368–1379.
- Ankirkaya AS. (2000). Nonspecific vaginitis. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy.* 2 (17): 29–31. [Анкирская АС. (2000). Неспецифические вагиниты. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2 (17): 29–31].
- Aroutcheva AA, Simoes JA, Faro S. (2001). Antimicrobial protein produced by vaginal Lactobacillus acidophilus that inhibits Gardnerella vaginalis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 9 (1): 33–39. doi: 10.1155/S1064744901000060.
- Austin M, Beigi R, Meyn L, Hillier S. (2005). Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J. Clin. Microbiol.* 43: 4492–4497. doi: 10.1128/JCM.43.9.4492-4497.2005.
- Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. (2004). Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 191: 1124–1129. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.
- Borgdorff H, Gautam R, Armstrong SD et al. (2016). Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. *Mucosal Immunol.* 9: 621–633.
- Boris J, Pålsson C, Larsson PG. (1997). Six years observation after successful treatment of bacterial vaginosis. *Infect. Dis Obstet Gynecol.* 5 (297): 302. doi: 10.1002/(SICI)1098-0997(1997)5:4<297::AID-IDOG7>3.0.CO;2-U.
- Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. (1998). Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun.* 66 (5): 1985–1989.
- Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. (1992). Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol.* 30: 663–666.
- Castro J, Machado D, Cerca N. (2019). Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J.* 13 (5): 1306–1317.
- Cauci S. (2004). Vaginal Immunity in Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep.* 6: 450–456. doi: 10.1007/s11908-004-0064-8.
- Chee WJY, Chew SY, Than LTL. (2020). Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.* 19: 203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
- Chen KC, Forsyth PS, Buchanan TM, Holmes KK. (1979). Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J Clin Invest.* 63: 828–835.
- Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, Nelson KE, Huang S et al. (2013). The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics. *Microb Ecol.* 65 (3): 773–780. doi: 10.1007/s00248-012-0154-3.
- Chu DM, Seferovic M, Pace RM, Aagaard KM. (2018). The microbiome in preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 52: 103–113.
- Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson P-G. (2005). A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol.* 85: 42–46.
- Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, Li P. (2022). The Functional Roles of Lactobacillus acidophilus in Different

- Physiological and Pathological Processes. *J. Microbiol. Biotechnol.* 32: 1226–1233. <https://doi.org/10.4014/jmb.2205.05041>.
20. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. (2018). Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express.* 8 (1): 153. doi: 10.1186/s13568-018-0679-z.
 21. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H et al. (2012). Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 7 (10): e45201.
 22. Giordani B, Melgoza LM, Parolin P, Foschi C, Marangoni A, Abruzzo A et al. (2018). Vaginal Bifidobacterium breve for preventing urogenital infections: Development of delayed release mucoadhesive oral tablets. *Int J Pharm.* 550 (1–2): 455–462.
 23. Hallen A, Jarstrand C, Pahlson C. (1992). Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis.* 19: 146–148.
 24. Hall–Stoodley L, Stoodley P. (2009). Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.* 11 (7):1034–1043.
 25. Hearps AC, Tyssen D, Srbinovski D, Bayigga L, Diaz DJD, Aldunate M et al. (2017). Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. *Mucosal Immunol.* 10 (6): 1480–1490. doi: 10.1038/mi.2017.27.
 26. Hellinger R, Koehbach J, Fedchuk H, Sauer B, Huber R, Gruber C, Gründemanna C. (2014). Immunosuppressive activity of an aqueous *Viola tricolor* herbal extract. *J Ethnopharmacol.* 151 (1): 299–306.
 27. Hillier SL. (1995). Treatment of bacterial vaginosis. *Female Patient.* 5: 6–16.
 28. Ibnou–Zekri N, Blum S, Schiffrin EJ, von der Weid T. (2003). Divergent Patterns of Colonization and Immune Response Elicited from Two Intestinal *Lactobacillus* Strains That Display Similar Properties In Vitro. *Infect Immun.* 71 (1): 428–436.
 29. Joseph RJ, Ser HL, Kuai YH, Tan LT, Arasoo V, Letchumanan V et al. (2021). Finding a Balance in the Vaginal Microbiome: How Do We Treat and Prevent the Occurrence of Bacterial Vaginosis? *Antibiotics.* 10 (6): 719. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060719>.
 30. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. (2018). Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 110: 327–336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
 31. Leitich H, Bodner–Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. (2003). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 189 (1): 139–147.
 32. Machado A, Cerca N. (2015). Influence of biofilm formation by *Gardnerella vaginalis* and other anaerobes on bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 212 (12): 1856–1861.
 33. Makella S, Madhivanan C. (2020). Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 245: 143–148. Epub 2019 Dec 24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
 34. Mason MJ, Winter AJ. (2017). How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect.* 93: 8–10.
 35. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L et al. (2009). Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 15: 67–74.
 36. Meng B, Li G, Zeng Z, Zheng B, Xia Y, Li C et al. (2022). Establishment of early diagnosis models for cervical precancerous lesions using large-scale cervical cancer screening datasets. *Viro J.* 19 (1): 177. doi: 10.1186/s12985-022-01908-w.
 37. Mitchell C, Manhart LE, Thomas K, Fiedler T, Fredricks DN, Marrazzo J. (2012). Behavioral predictors of colonization with *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus jensenii* after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* Article ID: 706540. doi: 10.1155/2012/706540.
 38. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty C, Manhart L, Hillier S. (2021). Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. *J Infect Dis.* 12: 29–35. doi: 10.1093/infdis/jiab067.
 39. Mitchell H. (2004). Vaginal discharge — causes, diagnosis, and treatment. *BMJ.* 328: 1306–1308.
 40. Muñoz–Barreno A, Cabezas–Mera F, Tejera E, Machado A. (2021). Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics.* 10: 978. doi: 10.3390/antibiotics10080978.
 41. Nagaraja P. (2005). Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis. *Ind J of Med Microbiol.* 26 (2): 155–157.
 42. Nikonyuk TR, Beniuk VO. (2007). Bacterial vaginosis. Contemporary approaches to diagnosis and treatment. *News of medicine and pharmacy.* 1: 205. [Никонюк ТР, Бенюк ВО. (2007). Бактериальный вагиноз. Современные подходы к диагностике и лечению. *Новости медицины и фармации.* 1: 205].
 43. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. (2009). The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3: CD006055. doi: 10.1002/14651858.CD006055.pub2.
 44. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. (2009). The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD006055.
 45. Peebles K, Velloza J, Balkus E, McClelland R, Barnabas R. (2019). High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 46 (5): 304–311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
 46. Ravel J, Moreno I, Simón C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 224 (3): 251–257 doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019
 47. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC et al. (2013). Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 40 (3): 187–193. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
 48. Shalev E, Battino S, Weiner E, Colodner R, Keness Y. (1996). Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch Fam Med.* 5 (5): 593–596.
 49. Sherrard J, Wilson J, Donders G et al. (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*. 29 (13): 1258–1272.
50. Sobel JD, Karpas Z, Lorber A. (2012). Diagnosing vaginal infections through measurement of biogenic amines by ion mobility spectrometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 163: 81–84.
 51. Sobel JD, Schmitt C, Meriweather C. (1993). Long term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. *J Infect Dis*. 167: 783–784.
 52. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. (2001). Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med*. 46: 806–810.
 53. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening–Baucke V et al. (2010). Gardnerella Biofilm involves Females and Males and is sexually transmitted. *Gynecol Obstet Invest*. 70: 256–263.
 54. Swidsinski A, Mendling W, Loening–Baucke V et al. (2005). Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 106 (5); Part 1: 1013–1023.
 55. Swidsinski A, Mendling W, Loening–Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J et al. (2008). An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol*. 198 (1): 97.e1–6.
 56. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. (2017). The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res Microbiol*. 168: 782–792.
 57. Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J. (2017). Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 295 (6): 1331–1339.
 58. Tatarчук ТФ, Булашенко ОВ, Бондаренко НМ, Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Артьоменко ВВ та інш. (2023). Abnormal vaginal discharge. Evidence-based clinical guideline on Ministry of Health of Ukraine SE “State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine” SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine”. [Татарчук ТФ, Булашенко ОВ, Бондаренко НМ, Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Артьоменко ВВ та інш. (2023). Аномальні вагінальні виділення. Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України ДП «Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії наук України»]. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/knavv2022-2264.pdf>.
 59. Tatarчук ТФ, Калугіна ЛВ, Петрова ГА, Радченко ВВ та інш. (2020). Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *Reproductive endocrinology*. 3 (53): 102–108. [Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Петрова ГА, Радченко ВВ та інш. (2020). Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомим. Репродуктивна ендокринологія. 3 (53): 102–108].
 60. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. (2013). Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 28: 1809–1815.
 61. Van Teijlingen NH, Helgers LC, Zijlstra–Willems EM et al. (2020). Vaginal dysbiosis associated bacteria Megasphaera elsdenii and Prevotella timonensis induce immune activation via dendritic cells. *J Reprod Immunol*. 138: 103085.
 62. Volkov TA, Bolshakova GM. (2009). Microflora of the vagina in women of reproductive age in normal conditions and with various pathologies. *Annals of the Mechnikov Institute*. 1: 5–13. [Волков ТА, Большакова ГМ. (2009). Мікрофлора піхви у жінок репродуктивного віку в нормі і при різній патології. *Аннали Мечниковського інституту*. 1: 5–13].
 63. Watts H, Fazarrari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M et al. (2005). Genital Infections on the Natural History of Human Papillomavirus Infection in HIV-1 — Infected and High-Risk HIV-1 Uninfected Women. *J Infect Dis*. 7: 1129–1139. doi: 10.1086/427777.
 64. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I et al. (2021). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 70 (4): 1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
 65. Workowski KA, Bolan GA. (2015). Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm. Rep*. 64: 69–72.
 66. Zhabchenko IA, Lishchenko IS. (2015). The effectiveness of the use of express tests in patients with premature and late pregnancy on the background of bacterial vaginosis. *Medical aspects of a woman's health*. 1 (87): 43–47. [Жабченко ІА, Ліщенко ІС. (2015). Ефективність застосування експрес-тестів у пацієнок з недоношеною та переношеною вагітністю на фоні бактеріального вагінозу. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 1 (87): 43–47].

Відомості про авторів:

Захаренко Наталія Феофанівна — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділу репродуктивного здоров'я ДУ «Центр інноваційних медичних технологій НАМН України». Адреса: м. Київ, Вознесенський узвіз, 22. <https://orcid.org/0000-0003-2934-3157>.

Маноляк Іван Петрович — к.мед.н., н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України імені акад. О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9449-6486>.

Сольський Віталій Сергійович — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «Інституту педіатрії акушерства і гінекології НАМН України імені акад. О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6083-976X>.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.