

РЕЦИДИВНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: МОЖЛИВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

ВСТУП

Природа подбала про здоров'я репродуктивної системи жінки, передбачивши в процесі еволюції низку механізмів протидії бактеріальній інфекції. Нормальне функціонування вагінального біоценозу є запорукою ефективності фізіологічного захисту статевих шляхів жінки від інвазії патогенною мікрофлорою. Порушення в екосистемі піхви призводять до послаблення антиколонізаційного бар'єра та активації бактеріального росту з розвитком захворювань запального або ж безсимптомного фенотипу. Нині прояви вульвовагінальної інфекції є найчастішою причиною звернень пацієнток до акушера-гінеколога (62,76%) [1]. Близько третини всіх гінекологічних хворих скаржаться на патологічний характер вагінального секрету, за появою якого в 45–80% випадків стоїть діагноз бактеріального вагінозу (БВ) [1, 2]. Статистичні дані свідчать про значну поширеність БВ, яка становить 24% у клінічно здорових жінок, до 37% серед вагітних, 60% у жінок в постменопаузі та перевищує 62% серед невагітних жінок зі скаргами на аномальний характер вагінальних виділень [3].

На сьогодні БВ розглядають як варіант дисбалансу мікробіоти урогенітального тракту, в основі якого лежить критичне зменшення частки лактофлори, заміщення її змішаним умовно-патогенним пулом, що призводить до порушення локального імунітету й метаболізму [4]. Видовий склад бактерій в умовах БВ переважно представлений факультативними й анаеробними мікроорганізмами (наприклад, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae* та ін.). За оптимальних умов синтезовані лактобактеріями пероксиди, лізоцим і молочна кислота ефективно протидіють росту кислоточутливих штамів. І навпаки, бактеріальна колонізація вагінального середовища призводить до накопичення продуктів метаболізму, поліамінів, ферментів (сіалідази, колагенази, протеази та ін.) і зростання рівня рН понад 4,5, що за принципом хибного кола пригнічує життєдіяльність лактобацил, руйнує захисний шар слизу і сприяє фіксації бактерій до епітеліальних клітин [5–7].

Розвиток клінічної картини БВ та варіанти його можливих виявів визначаються попереднім станом організму жінки та ступенем агресивності чужорідної флори. Найчастішими скаргами хворих на БВ є зростання об'єму

вагінальних виділень, їхній неприємний запах, подеколи – різного роду дискомфорт у ділянці ураження [8].

Зазвичай перебіг БВ не спричиняє активної запальної реакції, проте тривала персистенція полімікробного процесу суттєво збільшує ризику появи гінекологічних ускладнень. Масивне розмноження змішаної флори в умовах БВ різко підвищує можливість інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (вірусом герпесу типу 2, вірусом папіломи людини, ВІЛ, хламідіями та ін.) [9–11]. Водночас БВ створює загрозу поширення ендogenous патологічних штамів на вищерозташовані органи репродуктивної системи. Типовим прикладом висхідного поширення інфекції при БВ є запальні захворювання органів малого таза, потенційна небезпека яких не лише має безпосередній інфекційно-септичний характер, але й полягає в їхній здатності виступати чинниками низки дисгормональних патологій, як-от ендометріоз, пухлиноподібні процеси яєчників і навіть лейоміоми матки [1]. Крім того, накопичені продукти анаеробної життєдіяльності, зокрема нітрозаміни, при тривалому контакті з цервікальним епітелієм здатні активувати аномальну диференціацію клітин та виступати тригером канцерогенезу.

Важко переоцінити небезпеку БВ в акушерській практиці, що зумовлено його здатністю багаторазово підвищувати ризики спонтанного переривання вагітності, передчасних пологів, передчасного вилиття навколоплідних вод, розвитку хоріонамніоніту й післяпологового ендометриту, інфікування плода [12, 13].

Результатом співпраці профільних міжнародних співтовариств став чітко прописаний алгоритм лікування БВ, згідно з яким золотим стандартом терапії визнано 7-денний курс перорального/інтравагінального метронідазолу або ж локальне застосування кліндамицину [4]. Однак поява загальноприйнятого підходу не розв'язала проблеми розвитку короткострокових і віддалених рецидивів. За даними С.С. Bradshaw і співавт., повторні епізоди БВ наявні у 23 і 58% пролікованих пацієнток упродовж 1 місяця та 1 року відповідно [14]. Нестійкість клінічного ефекту медикаментозного лікування БВ має поліфакторне походження і багато в чому пояснюється природою самого захворювання. Більшість фахівців відносять БВ до групи так званих біоплівкових полімікробних процесів [15]. Біоплівка – це



Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2934-3157

І.П. МАНОЛЯК

к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог кабінету ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-9449-6486

Контакти:

Захаренко Наталія Феофанівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483-80-87;
+38 (044) 272-10-72
Email: ipag.gyn@femina-health.org

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

особлива форма колективного співжиття мікроорганізмів, яка характеризується міжвидовим обміном інформації, односторонньою активністю колонізаційної флори та пов'язана із твердою основою спільно синтезованих полімерів [16] (рис. 1). Відповідно до концепції патогенезу біоплівкового БВ, вірулентні властивості переважального патогену (*G. vaginalis*) посилюються в умовах взаємодії з іншими мікроорганізмами (*Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Mycoplasma hominis*, *Atopobium vaginae* та ін.) [17]. Вважають, що когезивна (біоплівкова) форма *G. vaginalis* наявна в 70% пацієнток із рецидивним БВ та має вдвічі вищу вірулентність порівняно з її диспергованим варіантом [18]. Такого роду скоординована активність бактеріальної спільноти робить біоплівки маловразливими для чинників захисту макроорганізму і знижує ефективність бактерицидних засобів [16, 19].

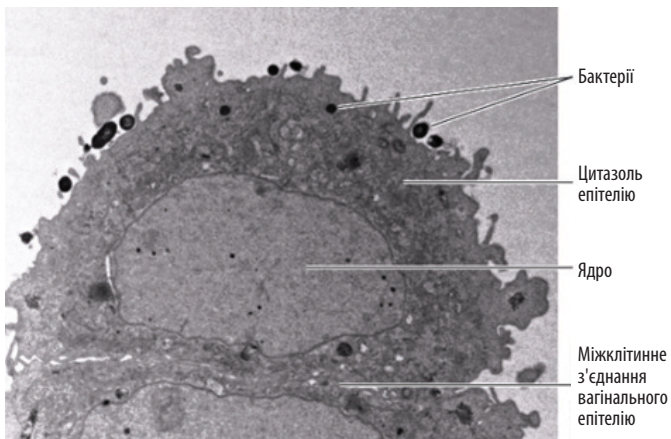


Рисунок 1. Фізіологічна модель БВ *in vitro*

Клітини вагінального епітелію, колонізовані *Atopobium vaginae*. Епітеліальні клітини не мають ознак апоптозу. Бактерії тісно прикріплені до поверхні епітелію або взяті всередину цитозолю епітеліальних клітин (R. Fichorova, 2014).

Загалом вважається, що збудники БВ достатньо чутливі та малостійкі до впливу метронідазолу і кліндаміцину. До того ж ці препарати є добре вивченими та мають місцеві форми застосування, що важливо для лікування в період вагітності [4, 20]. Водночас повторні курси антибактеріальної терапії в разі реконтамінації слизової не минають безслідно для екосистем макроорганізму й біоценозу піхви зокрема. Широкий спектр протимікробної активності кліндаміцину дозволяє елімінувати водночас декілька патогенів, проте чинить згубний вплив на фізіологічну мікробіоту статевих шляхів. До того ж навіть повна бактеріальна елімінація за відсутності в посттерапевтичний період передумов для колонізації вагінального тракту лактофлорою створює сприятливе середовище для повторного розмноження облигатних анаеробів і рецидиву БВ [21]. Разом із тим кожний наступний епізод БВ та його лікування є потенційним тригером розвитку антибіотикорезистентності у причетних груп мікроорганізмів. У нещодавніх клінічних і фундаментальних дослідженнях дедалі частіше трапляються свідчення появи ознак нечутливості БВ-асоційованої флори до вищезазначених антибіотиків [22, 23]. Так, за даними мікробіологічного оцінювання зразків, отриманих у 321 жінки з рекурентним БВ, виділена *G. vaginalis* демонструвала відсутність відповіді

до метронідазолу у 68% випадків [23]. У фундаментальному аналізі секвенування метагеному *G. vaginalis* наявність внутрішньої чутливості до метронідазолу було виявлено лише у двох із чотирьох бактеріальних клад, що, ймовірно, матиме значення для клінічної практики вже в недалекій перспективі [24]. Тож питання ефективного запобігання рецидивам БВ лежить не лише в площині покращення якості життя пацієнток, профілактики інфекційної патології в гінекологічній практиці, але й має значення для збереження чутливості хвороботворних штамів до антибактеріальних засобів у майбутньому.

Отже, цілком логічним із погляду ефективності та безпечності є застосування еволюційно сформованих фізіологічних чинників захисту. На сьогодні накопичено великий обсяг наукового та клінічного досвіду на користь необхідності відновлення нормальної вагінальної екосистеми як локального бар'єра на шляху поширення чужорідної флори [25–27]. Живі лактобацили із пробіотичних препаратів та продукти їхньої життєдіяльності здатні підтримувати оптимальну кислотність середовища, функціонування місцевого імунітету, протизапальну відповідь і конкурувати із зовнішніми патогенами [28–30].

Незважаючи на неоднозначність директив міжнародних настанов щодо необхідності відновлення вагінального мікробіому в процесі лікування БВ, Кокранівський системний огляд підтверджує переваги поєднаної терапії з додаванням пероральних/локальних пробіотиків [31]. У метааналізі результатів клінічних досліджень за період 1992–2012 рр. автори наводять дані щодо високої результативності лікування комплексом антибіотик + пробіотик упродовж 4–6 місяців спостереження (співвідношення ризику (СР) 1,53, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,19–1,97) [32]. На користь такого підходу свідчить аналіз результатів ще 5 клінічних досліджень, згідно з яким призначення комбінації метронідазолу та пробіотиків порівняно з монотерапією метронідазолом асоціювалося з меншою кількістю рецидивів і тривалим терапевтичним ефектом (СР 0,98, 95% ДІ 0,91–1,06; $p = 0,57$) [33].

Разом із тим відновлення фізіологічного біоценозу піхви не завжди є простим завданням. Часто самого лише локального призначення пробіотиків недостатньо, а через короткий період часу концентрація еубіотичних бактерій виражено знижується. Нестійкість колонізації лактофлорою статевих шляхів може бути зумовлена порушенням у системі «єдності слизових», коли зміни в біотопі однієї системи, зокрема ШКТ, знаходять відображення на слизовій іншій системі, у цьому разі – піхви [34]. Власне, дисбаланс вагінальної екосистеми визначається і супроводжується кишковим дисбіозом, що пов'язано із близьким розташуванням та взаємообміном персистентними мікроорганізмами. Тож у разі нестійкості ефекту при лікуванні БВ варто враховувати можливість резервуару реінфекції в ампулі прямої кишки та потребу спрямування терапевтичних заходів на його усунення [35]. У таких умовах застосування пероральних пробіотичних препаратів для підтримки фізіологічного біоценозу в порожнині товстого кишечника й урогенітальних шляхах є широкоохопним і перспективним підходом до лікування БВ.

Прикладом сучасного комплексного (пробіотик/пребіотик) засобу для гармонізації кишкового біотопу є препарат Максібаланс. Він містить живі лактобактерії (*Lactic Acid Bacillus (Lactobacillus sporogenes)*) та ентерококи (*Streptococcus faecalis*), що здатні долати кислотне середовище шлунка та є активними продуцентами молочної кислоти. Крім того, для надійного заселення пристінкового простору кишечника лактофлорою в складі препарату передбачено комплекс бактерій-антагоністів до ентеропаатогенів (*Clostridium butyricum, Bacillus mesentericus*), присутність яких підтримує ріст фізіологічного мікробіому та протидіє розвитку хвороботворної активності [36, 37].

Самі собою лактобактерії, будучи нормофлорою для людського організму, не мають виражених адгезивних властивостей і факторів агресії. Тож місцеве введення пробіотиків із метою корекції вагінального біотопу в умовах дефіциту живильного середовища часто супроводжується відсутністю їхньої фіксації до слизової [38]. Тому в комплексному лікуванні БВ варто розглядати використання пребіотика як селективного харчового субстрату для відновлення нормальної екосистеми статевих шляхів [39]. Пребіотичні вуглеводи є основним середовищем, яке вибірково стимулює розмноження та активність фізіологічної мікробіоти піхви, розв'язуючи в такий спосіб комплекс завдань, зокрема пригнічення запального процесу [40]. Використання пребіотичних субстратів у ролі стимулятора проліферації лактофлори було вперше випробувано в 1995 р. та отримало наукове підтвердження в низці клінічних досліджень [41–43]. До широко застосовуваних та ефективних пребіотиків належать фруктові олігосахариди, галактоолігосахариди, інулін, рамноза й лактулоза [39].

Нещодавно на фармацевтичному ринку з'явився препарат із назвою Фоліаль, що поєднує в собі комплекс отриманих зі столітника (*Aloe vera*) полісахаридів, ефірних олій шавлії та чайного дерева, а також молочної кислоти. Пребіотичну ефективність у складі цього засобу посилює молочна кислота, основним ефектом якої є оптимізація умов для екосистеми піхви. Ба більше, молочна кислота не тільки підтримує рН вагінального секрету на належному рівні, але й стимулює десквамацію поверхневих шарів епітелію разом із фіксованими на ньому патогенами [35], що в поєднанні з протизапальною дією олій шавлії та чайного дерева дозволяє створити сприятливе середовище для відновлення вагінального біоценозу.

Отже, значний спектр ризиків, спричинених довгочасною персистенцією БВ, і високий відсоток його рецидивування з необхідністю повторних антибактеріальних курсів зумовлюють потребу пошуку більш широкого терапевтичного

підходу, який би забезпечував тривалу нормалізацію вагінального біотопу та враховував особливості його функціонування. Заявлені терапевтичні ефекти пре- і пробіотичних препаратів, а також результати попередніх клінічних досліджень передбачають їхню додаткову клінічну ефективність у комплексних схемах лікування БВ.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування БВ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 64 жінки репродуктивного віку з діагностованим рецидивним БВ. Клінічний діагноз БВ встановлювали за наявності щонайменше 3 із 4 критеріїв Амсея [44]. До дослідження не включали осіб із цукровим діабетом, патологією залоз внутрішньої секреції, хворобами ШКТ.

На первинному етапі всім досліджуваним було проведено деконтамінацію вагінального тракту, яка полягала в локальній антибіотикотерапії. Після цього жінок розділили на 2 групи:

- 32 жінкам не призначали місцевих засобів для відновлення вагінальної мікрофлори (група I);
- іншим 32 учасницям було рекомендовано 10-денне введення вагінальних пребіотичних супозиторіїв Фоліаль (група II).

У кожній із двох груп було виділено підгрупи А та Б по 16 пацієнток. У підгрупах IA та IIA не застосовували додаткових медикаментозних засобів, тоді як у підгрупах IB та IIB призначали пероральний пробіотичний засіб Максібаланс (таблиця).

Ефективність лікування БВ оцінювали первинно при завершенні курсу локальної антибіотикотерапії та повторно наприкінці 1, 3 та 6 місяців періоду спостереження. Обстеження учасниць дослідження включало аналіз скарг пацієнток, загальноклінічний, гінекологічний огляд та оцінювання результатів рН-метрії за допомогою лакмусових смужок із діагностичним кроком 0,3. Зважаючи на циклічні коливання складу вагінальної мікрофлори, визначення кислотності секрету виконували на 18–23 день менструального циклу в ділянці заднього склепіння.

Статистичну обробку виконували на базі програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і Statistica for Windows v.13.0 (Statsoft, USA) з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та похибки середньої арифметичної (m). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою коефіцієнта достовірності (p), розрахованого на основі t-критерію Стьюдента. Різницю показників уважали достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця. Розподіл учасниць дослідження за групами відповідно до призначеного лікування

Лікування	Учасниці дослідження (n = 64)			
	I група (n = 32)		II група (n = 32)	
	IA (n = 16)	IB (n = 16)	IIA (n = 16)	IIB (n = 16)
Курс локальної антибіотикотерапії	+	+	+	+
Пребіотичні супозиторії Фоліаль	–	–	+	+
Пробіотик Максібаланс	–	+	–	+

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

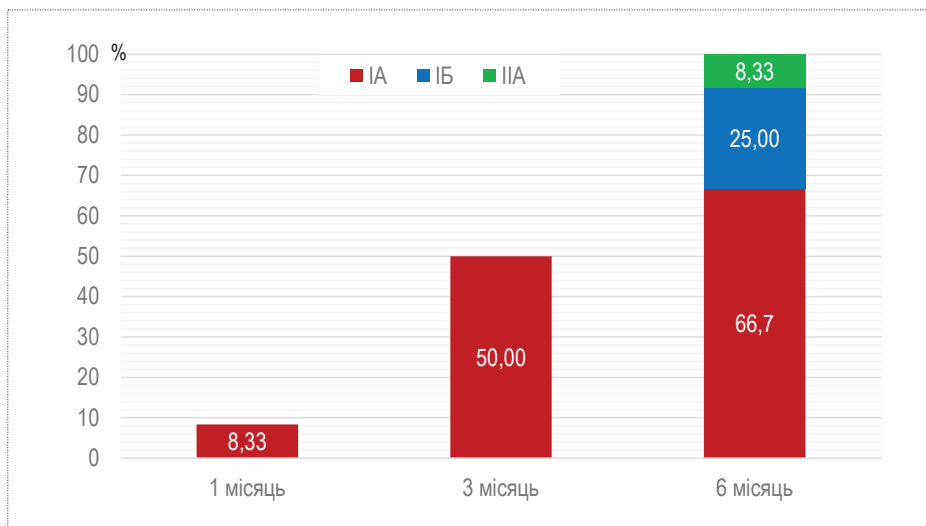


Рисунок 2. Частка рецидивів БВ у досліджуваних групах на різних етапах дослідження відносно загальної кількості рецидивів наприкінці спостереження, % (за 100% на графіку взято загальну кількість рецидивів у всіх досліджуваних групах на етапі завершення випробування)

Усі пацієнтки після роз'яснювальної бесіди надали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ

Після завершення семиденного курсу антибактеріальної терапії всі учасниці дослідження зазначали нормалізацію характеру вагінальних виділень і не мали суб'єктивних скарг. Кислотність вагінального секрету перебувала в межах фізіологічних значень і статистично не відрізнялася між чотирма підгрупами: $4,27 \pm 0,11$ у підгрупі IA, $4,30 \pm 0,09$ у підгрупі IB, $4,19 \pm 0,12$ у підгрупі IIA, $4,25 \pm 0,10$ у підгрупі IIB, $p > 0,05$.

Проте вже на етапі 1 місяця спостереження в однієї пацієнтки підгрупи IA з'явилися скарги на свербіж та збільшення об'єму вагінальних виділень. Подальший гінекологічний огляд і результати визначення вагінального pH (зсув у лужний бік, від 4,2 до 5,4) підтвердили наявність рецидиву БВ. Сумарна кількість повторних епізодів БВ у підгрупі IA на третьому місяці становила 6 випадків (відповідно 33,3 і 50% від кількості жінок у групі) та зросла до 8 випадків (50%) до кінця 6 місяця спостереження.

Отримані дані дозволили констатувати неспроможність монотерапії БВ антибактеріальними засобами забезпечити тривалий протирецидивний ефект. Водночас послідовне застосування антибактеріальних препаратів і перорального пробіотика характеризувалося більш стійкою ефективністю.

Так, лише три (18,8% від кількості жінок у групі) пацієнтки підгрупи IB на 4–5 місяці дослідження повідомили про появу специфічних скарг, що після оцінювання кислотності вагінального секрету було кваліфіковано як повторні випадки БВ.

У підгрупі IIA застосування локального пребіотика після санації статевих шляхів супроводжувалося відновленням патологічного процесу лише в однієї пацієнтки наприкінці дослідження, що свідчить про здатність власної нормобіоти ефективно колонізувати вагінальний простір при створенні для неї оптимальних умов (рис. 2).

Загалом упродовж дослідження серед усіх обстежуваних груп було виявлено 12 випадків повторних епізодів БВ, основна частка яких припадала на групу жінок, пролікованих за класичними схемами антибіотикотерапії без призначення засобів підтримки вагінального нормоценозу. У пацієнток групи IA повторні вияви БВ мали ранній характер, діагностувалися на всіх етапах дослідження та становили відповідно 8,33; 50 і 66,7% від загальної кількості всіх рецидивів на першому, третьому та шостому місяцях спостереження (рис. 2). У підгрупах, де додатково застосовували пероральний пребіотик (IB) або місцевий пребіотик (IIA), ознаки повторних виявів БВ спостерігалися відтерміновано (лише при завершальному обстеженні) та становили відповідно 25 і 8,33% від загальної кількості рецидивів.

Результати спостереження за пацієнтками підгрупи IIB підтвердили запроповану концепцію результативності лікування послідовним застосуванням антибактеріальної терапії та комплексу пробіотик + пребіотик, на що вказували відсутність скарг і збереження pH вагінального секрету на рівні $< 4,5$ упродовж піврічного періоду наглядю.

ВИСНОВКИ

Отже, стабільність вагінального нормоценозу фізіологічно протидіє неконтрольованому розмноженню бактеріальної флори. Перманентне порушення такого роду захисту створює сприятливі умови для хронічних рецидивних захворювань дисбіотичної природи, зокрема БВ. Незважаючи на достатню чутливість анаеробної флори до рекомендованих антибактеріальних препаратів, використання їх як монотерапії при лікуванні БВ часто виявляється недостатнім. Отримані в процесі дослідження результати свідчать про виражену протирецидивну ефективність підходу послідовного застосування антибактеріальних засобів і комплексу пробіотик + пребіотик. В основі такого ефекту, ймовірно, лежить відновлення вагінального імунітету й метаболізму завдяки стійкому заселенню слизової піхви живими лактобактеріями еубіотичного походження.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Косей, Н.В.
Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции / Н.В. Косей, Т.Ф. Татарчук, Г.В. Ветох // Репродуктивна ендокринологія. — 2012. — № 2 (4). — С. 70–73.
- Kosei, N.V., Tatarchuk, T.F., Vetoh, H.V.
“Empiric therapy of vaginitis as a method of preventing the development of an ascending infection.” *Reproductive endocrinology* 2.4 (2012): 70–3.
2. Allsworth, J.E., Peipert, J.F.
“Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data.” *Obstet Gynecol* 109.1 (2007): 114–20.
3. Татарчук, Т.Ф.
Современный подход к терапии неспецифических вагинитов // Репродуктивна ендокринологія. — 2015. — № 2 (22). — С. 85–88.
- Tatarchuk, T.F.
“Modern approach to the treatment of nonspecific vaginitis.” *Reproductive endocrinology* 2.22 (2015): 85–8.
4. Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., et al.
“European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge.” *Int J STD & AIDS* 29.13 (2018): 1258–72.
5. Chen, K.C., Forsyth, P.S., Buchanan, T.M., Holmes, K.K.
“Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis.” *J Clin Invest* 63 (1979): 828–35.
6. Sobel, J.D., Karpas, Z., Lorber, A.
“Diagnosing vaginal infections through measurement of biogenic amines by ion mobility spectrometry.” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 163 (2012): 81–4.
7. Briselden, A.M., Moncla, B.J., Stevens, C.E., Hillier, S.L.
“Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora.” *J Clin Microbiol* 30 (1992): 663–6.
8. Вдовиченко, Ю.П.
Бактериальный вагиноз — монотерапия комбинированными препаратами / Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук // Здоровье женщины. — 2016. — № 1 (107). — С. 132–136.
- Vdovychenko, Y.P., Gopchuk, O.M.
“Bacterial vaginosis — monotherapy with combination drugs.” *Woman's health* 1.107 (2016): 132–6.
9. Татарчук, Т.Ф.
Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомими / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, Г.А. Петрова [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. — 2020. — № 3 (53). — С. 102–108.
- Tatarchuk, T.F., Kalugina, G.A., Petrova, V.V., et al.
“Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns.” *Reproductive endocrinology* 3.53 (2020): 102–8.
10. Brotman, R.M., Klebanoff, M.A., Tonia, R., et al.
“Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection.” *J Infect Dis* 202 (2010): 1907–15.
11. Rathod, S.D., Krupp, K., Klausner, J.D., et al.
“Bacterial vaginosis and risk for *Trichomonas vaginalis* infection: a longitudinal analysis.” *Sex Transm Dis* 38 (2011): 882–6.
12. Chu, D.M., Seferovic, M., Pace, R.M., Aagaard, K.M.
“The microbiome in preterm birth.” *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 52 (2018): 103–13.
13. Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., et al.
“Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis.” *Am J Obstet Gynecol* 189.1 (2003): 139–47.
14. Bradshaw, C.S., Vodstrcil, L.A., Hocking, J.S., et al.
“Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use.” *Clin Infect Dis* 56 (2013): 777–86.
15. Swidsinski, A., Doerffel, Y., Loening-Baucke, V., et al.
“*Gardnerella Biofilm* involves Females and Males and is sexually transmitted.” *Gynecol Obstet Invest* 70 (2010): 256–63.
16. Сідашенко, О.І.
Біоплівка як особлива форма організації бактерій та її роль в інфекційних процесах / О.І. Сідашенко, О.С. Воронкова, О.А. Сіроковаша, А.І. Вінніков // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — № 3 (103). — С. 36–41.
- Sidashenko, O.I., Voronkova, O.S., Sirokvascha, O.A., Vinnikov, A.I.
“Biofilm as a special form of bacterial organization and its role in infectious processes.” *Bulletin of problems in biology and medicine* 3.103 (2013): 36–41.
17. Mason, M.J., Winter, A.J.
“How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis.” *Sex Transm Infect* 93 (2017): 8–10.
18. Swidsinski, A., Mendling, W., Loening-Baucke, V., et al.
“Adherent biofilms in bacterial vaginosis.” *Obstet Gynecol* 106.5.1 (2005): 1013–23.
19. Tetz, V.V.
“The effect of antimicrobial agents and mutagen on bacterial cells in colonies.” *Med Microbiol Lett* 5 (1999): 426–36.
20. Austin, M.N., Beigi, R.H., Meyn, L.A., Hillier, S.L.
“Microbiologic Response to Treatment of Bacterial Vaginosis with Topical Clindamycin or Metronidazole.” *J Clin Microbiol* 43.9 (2005): 4492–7. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4492-4497.2005
21. Cook, R.L., Redondo-Lopez, V., Schmitt, C., et al.
“Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis.” *J Clin Microbiol* 30.4 (1992): 870–7.
22. Flynn O'Brien, R.
“Bacterial vaginosis: many questions — any answers?” *Curr Opin Pediatr* 17.4 (2005): 473–9.
23. Nagaraja, P.
“Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis.” *Ind J Med Microbiol* 26.2 (2005): 155–7.
24. Schuyler, J.A., Mordechai, E., Adelson, M.E., et al.
“Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of *Gardnerella vaginalis*.” *Diagn Microbiol Infect Dis* 84.1 (2016): 1–3.
25. Tamrakar, R., Yamada, T., Furuta, I., et al.
“Association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women.” *BMC Infect Dis* 7.7 (2007): 128.
26. Wang, Z., He, Y., Zheng, Y.
“Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis.” *Int J Environ Res Public Health* 16.20 (2016): 3859.
27. Heczko, P.B., Tomusiak, A., Adamski, P., et al.
“Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.” *BMC Women's Health* 15 (2015): 115. DOI: 10.1186/s12905-015-0246-6
28. Wang, Y., Wu, Y., Wang, Y., et al.
“Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria.” *Nutrients* 9.5 (2017): 521.
29. Maldonado Galdeano, C., Cazorla, S.I., Lemme Dumit, J.M., Vélez, E.
“Perdigón G Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System.” *Ann Nutr Metab* 74.2 (2019): 115–24.
30. Lepargneur, J.P.
“*Lactobacillus crispatus* as biomarker of the healthy vaginal tract.” *Ann Biol Clin (Paris)* 74.4 (2016): 421–7.
31. Oduyebo, O.O., Anorlu, R.I., Ogunsoola, F.T.
“The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women.” *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2009): CD006055.
32. Huang, H., Song, L., Zhao, W.
“Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials.” *Arch Gynecol Obstet* 289.6 (2014): 1225–34.
33. Tan, H., Fu, Y., Yang, C., Ma, J.
“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 (2017): 1331–9.
34. Ливзан, М.А.
Бактериальный вагиноз: место пероральной пробиотической терапии / М.А. Ливзан // Лечащий врач. — 2009. — № 2. — С. 52–55.
- Livzan, M.A.
“Bacterial vaginosis: site of oral probiotic therapy.” *Therapist* 2 (2009): 52–5.
35. Липова, Е.В.
Бактериальный вагиноз как дисбиотический синдром: пути решения проблемы / Е.В. Липова, А.Б. Яковлев, А.И. Пахомова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2016. — № 1. — С. 59–67.
- Lipova, E.V., Yakovlev, A.B., Pakhomova, A.I.
“Bacterial vaginosis as a dysbiotic syndrome: ways to solve the problem.” *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training* 1 (2016): 59–67.
36. Huang, Y.F., Liu, P.Y., Chen, Y.Y., et al.
“Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis.” *J Clin Gastroenterol* 48.1 (2011): 37–42.
37. Szajewska, H., Guarino, A., Hojsak, I., et al.
“Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics.” *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58.4 (2014): 531–9.
38. Углова, Н.Д.
Пробиотики в лечении бактериального вагиноза / Н.Д. Углова // Лекарственный вестник. — 2013. — № 4 (52). — С. 29–32.
- Uglova, N.D.
“Probiotics in the treatment of bacterial vaginosis.” *Medicinal Bulletin* 4.52 (2013): 29–32.
39. Gibson, G.R., Hutkins, R., Sanders, M.E., et al.
“Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics.” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14.8 (2017): 491–502.
40. Roberfroid, M., Gibson, G.R., Hoyles, L., et al.
“Prebiotic effects: metabolic and health benefits.” *Br J Nutr* 104.2 (2010): S1–63.
41. Reid, G., Bruce, A.W., Taylor, M.
“Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections.” *Microecol Ther* 23 (1995): 32–45.
42. Coste, I., Judlin, P., Lepargneur, J.P., Bou-Antoun, S.
“Safety and efficacy of an intravaginal prebiotic gel in the prevention of recurrent bacterial vaginosis: a randomized double-blind study.” *Obstet Gynecol Int* (2012): 147867. DOI: 10.1155/2012/147867
43. Rousseau, V., Lepargneur, J.P., Roques, C., et al.
“Prebiotic effects of oligosaccharides on selected vaginal lactobacilli and pathogenic microorganisms.” *Anaerobe* 11.3 (2015): 145–53.
44. Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., et al.
“Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations.” *Am J Med* 74 (1983): 14–22. □

РЕЦИДИВНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: МОЖЛИВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
І.П. Манояк, к. мед. н., лікар – акушер-гінеколог кабінету ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування бактеріального вагінозу (БВ) у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 64 жінки репродуктивного віку з діагностованим БВ. Після курсу локальної антибіотикотерапії учасниці були розподілені на 2 групи: пацієнткам I групи не призначали місцевих засобів для відновлення вагінальної мікрофлори, пацієнтки II групи застосовували інтравагінально пребіотичні супозиторії Фоліаль № 10. У кожній із двох груп було виділено підгрупи А і Б. У підгрупах IA та IIA не застосовували додаткових медикаментозних засобів, тоді як у підгрупах IB та IIB призначали пероральний пробіотичний засіб Максібаланс. Ефективність лікування БВ оцінювали на першому, третьому і шостому місяцях спостереження за результатами клінічного обстеження та визначення вагінального pH лакмусовими смужками.

Результати. Найбільша кількість рецидивів БВ і рання їхня поява зафіксовані в підгрупі IA. На етапі першого місяця спостереження в пацієнток групи IA було виявлено 1 випадок рецидиву БВ, кількість повторних епізодів БВ зростає до 6 і 8 випадків відповідно на третьому та шостому місяцях нагляду. Послідовне лікування антибактеріальними препаратами й пероральним пробіотиком (підгрупа IIB) асоціювалось із появою 3 рецидивів БВ на 4–5 місяці від початку дослідження. Застосування локального пребіотика (підгрупа IIA) після санації статевих шляхів супроводжувалося відновленням патологічного процесу лише в одній пацієнтці наприкінці випробування. У підгрупі IIB до кінця дослідження рецидивів БВ виявлено не було.

Висновки. Перманентне порушення вагінального нормоценозу створює сприятливі умови для хронічних рецидивних захворювань дисбіотичної природи, зокрема БВ. Незважаючи на достатню чутливість анаеробної флори до рекомендованих антибактеріальних препаратів, використання їх як монотерапії при лікуванні БВ часто виявляється недостатнім. Отримані в процесі дослідження результати свідчать про виражену протирецидивну ефективність підходу послідовного застосування антибактеріальних засобів і комплексу пробіотик + пребіотик. В основі такого ефекту, ймовірно, лежить відновлення вагінального імунітету й метаболізму завдяки стійкому заселенню слизової оболонки піхви живими лактобактеріями еубіотичного походження.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, протирецидивна терапія, пробіотик, пребіотик.

RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS: POSSIBLE WAYS OF CORRECTION

N.F. Zakharenko, MD, leading research fellow, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
I.P. Manoliak, PhD, obstetrician-gynecologist of the endocrine gynecology office, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Research objective: to increase the effectiveness of bacterial vaginosis (BV) treatment in women of reproductive age.

Materials and methods. The study involved 64 women of reproductive age with BV. After a course of local antibiotic therapy participants were divided into 2 groups: patients of group I were not prescribed local remedies to restore the vaginal microflora, patients of group II were prescribed vaginal prebiotic suppositories Folia № 10. No additional drugs were used in subgroups IA and IIA, while oral probiotic Maxibalance was prescribed in subgroups IB and IIB. The effectiveness of BV treatment was evaluated at the first, third and sixth months of the observation period according to the results of clinical examination and vaginal pH evaluation by litmus strips.

Results. The course of BV in subgroup IA was characterized by prevailing number of relapses and their early appearance. 1 case of BV recurrence was found among patients of subgroup IA at the 1st month of follow-up, 6 and 8 BV episodes were found at 3 and 6 months of follow-up respectively. Sequential treatment with antibiotics and oral probiotics (subgroup IIB) was associated with the onset of 3 BV relapses on 4–5 months from baseline. Local prebiotic (subgroup IIA) after the vaginal sanitation was associated with BV reoccurrence in only one patient at the end of the study. No relapses of BV were detected in subgroup IIB during the study.

Conclusions. Permanent imbalance of vaginal normocenosis creates optimal conditions for chronic and recurrent diseases of dysbiosis nature, especially BV. Despite the sensitivity of the anaerobic flora to the recommended antibacterial medications, their use as monotherapy in BV treatment is often insufficient. The results of the study demonstrate a significant anti-relapse efficiency of consecutive treatment by antibacterial drugs and a complex of probiotic + prebiotic. This effect is probably based on the restoration of vaginal immunity and metabolism by stable colonization of the vaginal mucosa with live lactobacilli of eubiotic origin.

Keywords: bacterial vaginosis, anti-relapse therapy, probiotic, prebiotic.

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
И.П. Манояк, к. мед. н., врач – акушер-гинеколог кабинета эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель исследования: повысить эффективность лечения бактериального вагиноза (БВ) у женщин репродуктивного возраста

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 64 женщины репродуктивного возраста с диагностированным БВ. После курса локальной антибиотикотерапии участницы были разделены на 2 группы: пациенткам I группы не назначали местные средства для восстановления вагинальной микрофлоры, пациентки II группы применяли интравагинально пребиотические суппозитории Фоліаль № 10. В каждой из двух групп были выделены подгруппы А и Б. В подгруппах IA и IIA не использовали дополнительные медикаментозные средства, тогда как в подгруппах IB и IIB применяли пероральный пробиотик (Максібаланс). Эффективность лечения БВ оценивали на первом, третьем и шестом месяцах наблюдения по результатам клинического обследования и определения вагинального pH лакмусовыми полосками.

Результаты. Наибольшее количество рецидивов БВ и раннее их появление зафиксированы в подгруппе IA. На первом месяце наблюдения у пациенток группы IA выявлен 1 случай рецидива БВ, количество повторных эпизодов БВ возросло до 6 и 8 случаев соответственно на 3 и 6 месяцев исследования. Последовательное лечение антибактериальными препаратами и пероральным пробиотиком (подгруппа IIB) ассоциировалось с появлением 3 эпизодов БВ на 4–5 месяцев от начала исследования. Применение локального пребиотика после санации половых путей (подгруппа IIA) сопровождалось восстановлением патологического процесса только у одной пациентки в конце исследования. В подгруппе IIB до завершения исследования рецидивов БВ обнаружено не было.

Выводы. Перманентное нарушение вагинального нормоценоза создает благоприятные условия для хронических рецидивирующих заболеваний дисбиотической природы, в частности БВ. Несмотря на достаточную чувствительность анаэробной флоры к рекомендованным антибактериальным препаратам, использование их в качестве монотерапии при лечении БВ зачастую оказывается недостаточным. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о выраженной противорецидивной эффективности последовательного применения антибактериальных средств и комплекса пробиотик + пребиотик. В основе такого эффекта, вероятно, лежит восстановление вагинального иммунитета и метаболизма путем устойчивого заселения слизистой оболочки влагалища живыми лактобактериями эубиотического происхождения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, противорецидивная терапия, пробиотик, пребиотик.