

Клинико-микробиологическое обоснование комплексного подхода к лечению бактериального вагиноза

О.В. Грищенко, А.В. Сторчак

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Современные представления о бактериальном вагинозе диктуют необходимость комплексного подхода к санации влагалища, который включает в себя механическую ликвидацию бактериальных биопленок, образованных преимущественно облигатными анаэробами, использование для санации комплексных препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении широкого спектра микроорганизмов. Раствор бензидамина гидрохлорида в виде вагинального лаважа позволяет механически удалить бактериальную биопленку, уничтожить большую часть микроорганизмов, ликвидировать местный дискомфорт и при этом существенно не повредить иммунологические реакции слизистых оболочек. Биология анаэробных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, которые являются наиболее частыми представителями биопленки при бактериальном вагинозе, требует применения комплексных этиотропных средств. Нифурател – действующее вещество Макмирор комплекс – обладает широким антибактериальным спектром действия и фунгицидной эффективностью, а форма выпуска в виде вагинального крема отличается высокой адгезией к вагинальному эпителию, что позволяет добиться эффективной санации. Эффективная санация, сохранение физиологических иммунологических реакций слизистых оболочек, нормализация функции вагинального эпителия – залог низкого рецидивирования бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, санация влагалища, нифурател, Макмирор комплекс, лечение.

Проблема эффективного восстановления нормального биоценоза влагалища остается одним из актуальных вопросов современной гинекологии. Внедрение современных диагностических методик расширяют наши представления о влагалищном биоценозе, особенностях его функционирования и механизмах поддержания стабильности. Разработка и внедрение в практику новых антибактериальных средств показывает, что синтез новых антибактериальных молекул не поспевает за темпами эволюции микроорганизмов и развитием у них новых приспособительных механизмов. Необходимы не только высокоэффективные антибактериальные препараты, но и биологически обоснованная стратегия их применения.

Бактериальный вагиноз представляет собой дисбиотическое состояние влагалищного биоценоза, вызванное резким увеличением количества облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением или исчезновением лактобактерий.

В связи с полимикробной этиологией, отсутствием яркой воспалительной симптоматики при данном заболевании потребовалось более 70 лет для определения его места в номенклатуре инфекционных заболеваний репродуктивного тракта женщины. До 1955 г. любой воспалительный процесс во влагалище, не являющийся гонореей, трихомониазом или кандидозом, относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 г.

«неспецифический бактериальный вагинит» был переименован в *Haemophilus vaginalis vaginitis*, в 1963 г. – в *Corynebacterium vaginitis*, в 1980 г. – в *Gardnerella vaginitis* (гарднереллез), в 1982 г. – в анаэробный вагиноз, в 1983 г. – в неспецифический вагиноз. И только в 1984 г. на 1-й Международной конференции по вагинитам в Швеции было предложено современное название заболевания – «бактериальный вагиноз». Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий (с преобладанием последних) объясняет название «бактериальный», а отсутствие лейкоцитов – клеток, ответственных за воспаление, объясняет название «вагиноз».

МКБ 10 (2006) не выделяет бактериальный вагиноз в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к невоспалительным заболеваниям влагалища (код N89.0), ВОЗ (2005) рекомендует относить бактериальный вагиноз к эндогенным инфекциям репродуктивного тракта человека. Таким образом, бактериальный вагиноз не связан с инвазией патогенных микроорганизмов извне, а обусловлен эндогенными причинами, определяющими колонизационную резистентность влагалища. Ввиду того что бактериальный вагиноз способствует инвазии патогенных микроорганизмов и вирусов, снижает репродуктивный потенциал, повышает риск преждевременного разрыва плодовых оболочек при беременности, что ведет к досрочному прерыванию беременности, повышает риск послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, он требует лечения.

По данным различных авторов, частота возникновения бактериального вагиноза варьирует от 30% до 60–80% в структуре воспалительных заболеваний половых органов. Так, по данным Е.Ф. Кира (2001), бактериальный вагиноз отмечается у 19,2% женщин репродуктивного возраста в общей популяции и у 86,6% женщин с патологическими белями. О.Р. Bleker и соавторы (1989) выявили бактериальный вагиноз у 38,1% женщин, Von U.B. Houme (1989) диагностировал бактериальный вагиноз у 62% женщин. Среди беременных женщин бактериальный вагиноз отмечается в 10–46% случаев. Таким образом, данные обзора литературы свидетельствуют о значительном распространении бактериального вагиноза, преимущественно у женщин репродуктивного возраста, а статистика за последнее десятилетие демонстрирует рост заболеваемости.

У половины женщин бактериальный вагиноз протекает бессимптомно, в связи с чем определить истинную частоту его встречаемости сложно.

Современный этап развития человечества характеризуется развитием глубоких противоречий в эволюционно выработанной системе отношений между макроорганизмом и его симбиотной микрофлорой, обусловленных неблагоприятной экологией, нерациональным питанием, хроническим стрессом [6, 15].

Основу нормальной микрофлоры человека составляют облигатные анаэробы. До 95% микробиоты в организме чело-

Видовой состав микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста

| Виды микроорганизмов | Частота выделения, % | Количество, КОЕ/мл | Способность вызывать заболевания |
|--|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Общая бактериальная масса | 100 | 10 ⁶ -10 ⁸ | |
| <i>Микроаэрофильные бактерии</i> | | | |
| Lactobacillus spp. (L.fermentum, L.crispatus, L.jensenii, L.gasseri, L.acidophilus, L.plantarum, L.brevis, L.delbruckii, L.salivarius) | 71-100 | 10 ⁶ -10 ⁸ | - |
| <i>Факультативно-анаэробные бактерии</i> | | | |
| Corynebacterium spp. (C.aquatum, C.minutissimum, C.equi, C.xerosis, C.bovis, C.enzymicum, C.kutsheri) | 30-40 | 10 ⁴ -10 ⁵ | + |
| Staphylococcus spp. (S.epidermidis, S.saprophyticus) | 62 | 10 ³ -10 ⁴ | + |
| Streptococcus spp. (S.viridans, E.fecalis, E.faecium, S.agalactiae) | 30-40 | 10 ³ -10 ⁴ | + |
| Enterobacteriaceae (E.coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., P.aeruginosa) | 5-30 | 10 ³ -10 ⁴ | + |
| <i>Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии</i> | | | |
| G. vaginalis | 6-60 | До 10 ⁴ | + |
| Bifidobacterium spp. (B.bifidum, B.breve, B.adolescentis, B.longum) | 12 | 10 ³ -10 ⁷ | - |
| Clostridium spp. | 10-25 | До 10 ⁴ | + |
| Eubacterium spp. | | | |
| Propionibacterium spp. (P.acnes) | 25 | До 10 ⁴ | - |
| Mobiluncus spp. | 30-90 | До 10 ⁴ | + |
| Peptostreptococcus spp. (P.asaccharoliticus, P.magnus, P.prevotii, P.tetradius) | 80-88 | 10 ³ -10 ⁴ | + |
| Lachnobacterium spp. | 10-25 | До 10 ⁴ | + |
| Atopobium vaginae | 8-50 | | + |
| <i>Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии</i> | | | |
| Bacteroides spp. (B.utealyticum, B.fragilis, B.vulgatus, B.ovatus, B.distasonis, B.uniformis, B.caccae, B.multiacidus) | 9-13 | 10 ³ -10 ⁴ | + |
| Prevotella spp. (P.bivia, P.disiens) | 60 | До 10 ⁴ | + |
| Porphyromonas spp. (P.asaccharolitica) | 31 | До 10 ³ | + |
| Fusobacterium spp. (F.nucleatum) | 14-40 | До 10 ³ | - |
| Sneathia spp. | 14-40 | До 10 ³ | - |
| Leptotrihia spp. | 14-40 | До 10 ³ | - |
| Veilonella spp. | 11-14 | До 10 ³ | + |
| Megasphaera spp. | 11-14 | До 10 ³ | + |
| Dialister spp. | 11-14 | До 10 ³ | + |
| <i>Дрожжеподобные грибы</i> | | | |
| Candida spp. | 15-20 | До 10 ³ | + |
| <i>Микоплазмы и уреаплазмы</i> | | | |
| M.hominis | 2-15 | До 10 ⁴ | + |
| M. genitalium | | | + |
| M. fermentans | 2-5 | До 10 ³ | - |
| U.(urealyticum + parvum) | 6-7 | До 10 ⁴ | + |

века образует биопленки, что меняет биологические характеристики микроорганизмов, описанные для чистых культур *in vitro*. Микробная биопленка представляет собой взаимодействующую общность различных микроорганизмов, образующих внутри биопленки микроколонию со свойственной им средой, окруженные и покрытые матриксом, что делает микроорганизмы более устойчивыми к воздействиям как со стороны макроорганизма хозяина, так и к воздействию антимикробных средств. Зрелая биопленка формируется за 2–4 сут, восстановление поврежденной зрелой биопленки возможно в течение 24 ч. Такая организация биопленок, образованных

нормальной микрофлорой человека, дает преимущество в обеспечении стабильного гомеостаза органов, функциональность которых зависит от населяющего их микробного сообщества, а формирование биопленок из патогенов создает специалистам значительные трудности по преодолению механизмов коллективной резистентности [5, 6, 10, 20, 22].

Стандартная антибактериальная терапия эффективна в отношении планктонных микробных клеток, в то время как бактерии внутри биопленки продолжают размножаться при воздействии гораздо более высоких концентраций антибиотиков, приводя к хронизации и рецидивированию воспали-

тельных процессов. Бактерии биопленки взаимодействуют с иммунной системой человека, вызывая выработку антител, но сами при этом остаются неуязвимыми. Этот иммунный механизм лежит в основе повреждения органов и тканей при хронических инфекционно-воспалительных процессах, сопровождающихся образованием биопленок [5, 6, 10, 14, 15].

В биопленке облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше, чем аэробов, и влагилище с соотношением анаэробов к аэробам как 10:1 является ярким тому примером. Наблюдается «этажность» в расселении различных видов микроорганизмов в биопленке. В области, непосредственно прилегающей к эпителию, где поддерживается отрицательный потенциал, а кислород и его метаболиты в норме отсутствуют, находятся строгие анаэробы, далее располагаются факультативные анаэробы и поверхностно – аэробы [10, 13, 22].

При видовом многообразии влагилищного биоценоза, достигающего 10^7 – 10^9 КОЕ/мл, доминируют в нем лактобактерии (10^7 – 10^9 КОЕ/мл) и бифидобактерии (10^3 – 10^7 КОЕ/мл), составляя свыше 85%. Лактобактерии в биопленке представлены как анаэробами, так и микроаэрофильными колониями. Обязательным условием размножения лактобациллярной и бифидобациллярной биопленки является достаточное количество гликогена поверхностных клеток эпителия влагилища, которое определяется уровнем эстрогенов в организме женщины. Гликоген метаболизируется до молочной кислоты с образованием спиртов и перекиси, что определяет среднекислую pH во влагилище. Среднекислая (pH 4–5) среда влагилищного содержимого определяет выживаемость облигатной вагинальной микрофлоры и препятствует бурному размножению транзитной и патогенной микрофлоры. Для большинства влагилищных облигатных анаэробов (в том числе и *Gardnerella vaginalis*), оптимальное для размножения pH соответствует 7–8, так как они не имеют гена *ArsR* сигнальной системы отвечающей за адаптацию к низкому pH. *Mycoplasma* (за исключением *Mycoplasma genitalium*), *Ureaplasma* spp., а также грибы рода *Candida* признаны типичными представителями влагилищной микробиоты, чья патогенность зависит от количественного присутствия [31].

Соотношение облигатной вагинальной микрофлоры с транзитной и патогенной, а также степень микроскопических проявлений местной воспалительной реакции определяет тип биоценоза влагилища, необходимость и тактику его восстановления.

Традиционно оценка степени чистоты влагилища проводится на основании результатов бактериоскопии влагилищного отделяемого по методике F.M. Neurlien (1910). Однако при III–IV степени чистоты влагилища наиболее предпочтительным является количественная оценка микробиоты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с проведением сравнительного анализа конкретных представителей нормобиоты и условно-патогенной микробиоты с общим количеством микроорганизмов с целью выявления степени дисбаланса и этиологической роли конкретных микроорганизмов в его развитии [8].

Методика количественной ПЦР позволяет идентифицировать у женщин следующие состояния микробиоты (табл. 1):

1. Нормоценоз (всего бактерий 10^6 – 10^8 , лактобактерии 10^6 – 10^8 составляют 70–100% микробиоты, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $<10^4$ составляют 0,1–1% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* $<10^4$, грибы рода *Candida* $<10^3$).

2. Умеренный дисбиоз (всего бактерий 10^6 – 10^8 , лактобактерии 10^6 – 10^8 составляют 10–70% микробиоты, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $>10^4$ составляют 1–10% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* может быть $>10^4$, грибы рода *Candida* может быть $>10^3$).

3. Выраженный дисбиоз (всего бактерий может быть и $<10^5$, и 10^6 – 10^8 , лактобактерии 0– 10^6 составляют 0–10% ми-

кробиоты, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $>10^5$ составляют 10–100% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* может быть $>10^4$, грибы рода *Candida* может быть $>10^3$).

Дисбиоз по этиологии может быть анаэробный, аэробный и смешанный.

При наличии у пациентки выраженной воспалительной реакции, патогенных микроорганизмов на фоне отсутствия лактобактерий, состояние классифицируется как вагинит (неспецифический или специфический) [8].

При отсутствии абсолютных патогенов (гонококков, хламидий, трихомонад, бледной трепонемы), доминировании лактобактерий (85–100% от всей микробиоты) и отсутствии клинических проявлений воспаления пациентка в санации влагилища не нуждается [8].

Основная проблема лечения бактериального вагиноза – частое рецидивирование, что свидетельствует о сохраняющихся эндогенных причинах дисбиотического состояния (дисгормональные состояния, нарушения в различных звеньях иммунитета, нерациональное применение средств интимной гигиены и санации влагилища, применение спермицидов, дисбиоз кишечника), нарушающих колонизационную резистентность влагилища, адгезию, размножение видов *Lactobacillus* spp., и требующих ликвидации в первую очередь. Как правило, рецидив бывает обусловлен возбудителем, который присутствовал в сложной микробиологической ассоциации и не был подавлен препаратом в силу своей нечувствительности к нему. На фоне подавления части микрофлоры отмечается бурный викарный рост микроорганизмов, которые оказались нечувствительными к использованному антибиотику, с развитием клинической картины заболелания. По этому же механизму бактериальный вагиноз может возникнуть как следствие нерациональной санации вагинита (кольпита), при которой сохранившиеся в глубоких слоях биопленки строгие анаэробы после гибели иной микрофлоры получают возможность для экспансивного роста [4, 11, 14, 16, 36].

Бактериальный вагиноз может возникнуть после эффективной санации влагилища препаратами, практически оставляющими его стерильным, если не создавались условия для эффективной адгезии и размножения видов *Lactobacillus* spp., что ведет к заселению влагилища микроорганизмами из соседнего биотопа кишечника [36].

К сожалению, несмотря на развитие диагностических технологий идентификации микроорганизмов, выявить, а значит спрогнозировать чувствительность к лекарственным препаратам, возможно не более чем для 20% от всего биотопа. Поэтому стратегия применения средств с широким спектром антибактериального, антипротозойного и антимикотического действия, а также применение комплексных препаратов остается актуальной [11, 24].

Оптимальным является интравагинальный путь введения лекарственных средств: непосредственное воздействие на возбудителя, снижение риска побочных реакций, уменьшение фармакологической нагрузки. Для эффективности санации важным фактором является комплаенс. Наилучшим комплаенсом из интравагинальных форм обладают кремы, так как реже вызывают раздражение слизистых оболочек, обладают хорошими показателями равномерного распределения по слизистой оболочке, высокой адгезией к эпителию [4, 11, 24].

Современные представления о биологии микроорганизмов в биопленках диктуют необходимость новых подходов к их лечению. Эффективная санация может быть достигнута только путем разрушения матрикса, системы каналов и механического удаления всех компонентов биопленки. Борьба с биопленкой, образованной анаэробами при бактериальном

вагинозе, должна быть комплексной, включающей в себя чередование частого механического разрушения структуры биопленки и удаления ее компонентов, уничтожение планктонных микроорганизмов с помощью антисептиков, антибиотиков, антимикотиков, а также предотвращение восстановления полисахаридного матрикса биопленки [6, 13, 14].

С целью повышения эффективности санации влагалища при выраженном дисбиозе нами предложено комплексное использование влагалищного лаваж раствором бензидамина гидрохлорида 0,1% (в виде препарата Тантум Роза) и комплексного вагинального крема с нифурателем 100 мг и нистатином 40 000 ЕД (в виде препарата Макмирор комплекс).

Выбор препаратов продиктован особенностями их фармакодинамики, наличием удобных лекарственных форм для санации влагалища, а также данными об отсутствии резистентности микроорганизмов к входящим в их состав препаратам.

Основным действующим веществом раствора для санации влагалища Тантум Роза является бензидамина гидрохлорид, принадлежащий к группе индазолов, но без карбоксильной групп. Бензидамина гидрохлорид разработан в лабораториях Angelini Research Institute (Италия) и является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) местного действия с выраженным анальгезирующим, противоотечным и антиэкссудативным воздействием, обладающим мощным антисептическим действием. Отличительной особенностью бензидамина гидрохлорида от других нестероидных противовоспалительных средств, является его способность значимо блокировать синтез провоспалительных цитокинов (включая IL-1, IL-6, TNF-α, MCP1) при отсутствии влияния на уровень противовоспалительных цитокинов, и за счет преимущественно этого механизма ликвидировать воспаление (рис. 1) [18, 19, 21, 34, 35].

Влияние на цитокины настолько выражено, что 50 мкг бензидамина гидрохлорида снижает уровень TNF-α в 2 раза эффективнее ибупрофена и напроксена [34]. Препарат уменьшает проницаемость капилляров путем блокирования вазоактивных аминов (гистамина, брадикинина) и агрегации тромбоцитов, тормозит синтез простагландинов, и других неспецифических эндогенных повреждающих факторов. Бензидамина гидрохлорид замедляет хемотаксис, адгезию, миграцию и дегрануляцию нейтрофильных гранулоцитов,

Бактерицидная и фунгицидная концентрация бензидамина гидрохлорида

| Микроорганизмы, проявляющие чувствительность к бензидамина гидрохлориду | Бактерицидная (фунгицидная) концентрация, мкг/мл |
|--|--|
| Streptococcus (pneumoniae, mitis), Staphylococcus (aureus, epidermalis, faecalis, lactis), Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus spp. | 47–750 мкг/мл |
| Candida (albicans, tropicalis, glabrata, krusei) | 150 мкг/мл |
| Концентрация бензидамина гидрохлорида в препарате Тантум Роза для влагалищного применения | Во флаконе на 140 мл – 1400 мкг. В растворе из саше на 500 мл – 5000 мкг |

оказывает антиоксидантное воздействие за счет предотвращения окислительного взрыва нейтрофильных гранулоцитов. В отличие от других НПВП, бензидамина гидрохлорид не ингибирует циклооксигеназу или липоксигеназу и не вызывает соответствующих побочных эффектов. Бензидамина гидрохлорид при местном применении ускоряет обратное развитие других региональных признаков реактивного воспаления (отек и гиперемия слизистой оболочки, увеличение регионарных лимфатических узлов). Выраженный противовоспалительный эффект бензидамина гидрохлорид проявляет на слизистых оболочках после лучевой терапии при онкопатологии, что позволило FDA внести его в клинический протокол как средство профилактики лучевого мукозита. Бензидамина гидрохлорид проявляет противоотечное действие, которое реализуется при очень низких концентрациях – 10 мг/мл [7, 18, 21, 26].

Анальгезия достигается как за счет подавления воспаления, так и за счет мембраностабилизации. Отмечено влияние бензидамина гидрохлорида на алгорцепторы, сходное с воздействием местных анестетиков (рис. 1). Потенциал ме-

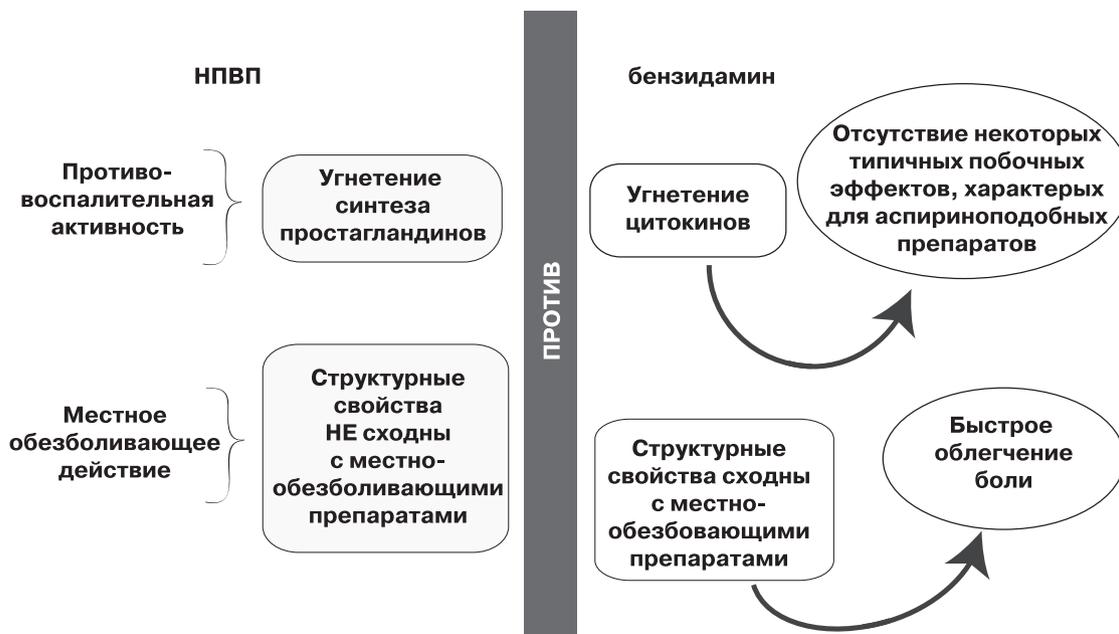


Рис. 1. Свойства и преимущества бензидамина по сравнению с НПВП

Сравнительная антибактериальная активность нифуратела и метронидазола (мкг/мл)

| Микроорганизмы | Антибактериальная активность, мкг/мл | |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------|
| | Нифурател | Метронидазол |
| Micrococcus sp. | 2,5-10 | >200 |
| Proteus vulgaris | 50 | >200 |
| Escherichia coli | 5-10 | >200 |
| Gardnerella vaginalis | 1,9 | 7,8 |

стно-анестезирующего эффекта бензидамина гидрохлорида равен 50% от эффекта тетракаина, развивается быстро (за 60 с) и сохраняется до 90 мин [7, 17, 18].

Бензидамина гидрохлорид является слабым основанием, хорошо проникает и накапливается в воспаленном эпителии, где pH ниже по градиенту, что обеспечивает высокую местную эффективность препарата. Спектрофлуорометрически доказано достижение концентрации $9,7 \pm 6,24$ мкг/г бензидамина гидрохлорида в воспаленном эпителии. Однако поступление его в кровь минимально (при интравагинальном применении уровень в крови в 12 раз ниже), что исключает системные воздействия. Антисептический эффект бензидамина гидрохлорида реализуется благодаря его высокой липофильности. Препарат оказывает антисептическое действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки. Высокую чувствительность при местном применении к препарату демонстрирует широкий спектр аэробных и анаэробных бактерий (в том числе и *Gardnerella vaginalis*), грибов рода *Candida*, вируса герпеса, *Trichomonas vaginalis* (табл. 2) [7, 17, 19, 23, 27, 30].

Эффективность бензидамина гидрохлорида при анаэробных микробных инфекциях неоднократно доказана исследованиями в области стоматологии, так как воспаление в пародонтальном кармане преимущественно вызвано анаэробной микрофлорой. Доказано усиление антимикробной активности бензидамина гидрохлорида в нейтральной и щелочной среде [17].

В настоящее время растворы с бензидамина гидрохлоридом востребованы во всех отраслях медицины, где необходима санация полостей и эпителиальных поверхностей (стоматология, отоларингология, урология, гинекология). Из-за отсутствия системных воздействий препарат разрешен к применению во время беременности и в период лактации. В настоящее время зарегистрировано побочное действие препарата в виде индивидуальной непереносимости (аллергические реакции) и при длительном местном применении в виде феномена гиперчувствительности [25, 27, 28].

Для санации влагалища бензидамина гидрохлорид может использоваться в двух формах препарата Тантум Роза: порошок для приготовления вагинального раствора (объемом 500 мл), 1 саше которого содержит 500 мг бензидамина гидрохлорида и готовый вагинальный 0,1% раствор с характерным запахом роз (вспомогательные вещества: бензалкония хлорид; этиловый спирт 96%; полисорбат 20; розовое масло; очищенная вода), 140 мл в полиэтиленовом флаконе с канюлей и направляющей насадкой. Лекарственное средство применяют 1–2 раза в сутки в течение 7 дней. Для разового орошения используют весь объем флакона (140 мл). Пластиковая канюля вагинального аппликатора имеет 8 боковых отверстий, что способствует равномерному и бережному орошению влагалища и очищению его от патологических выделений. Процедуру влагалищного лаважа проводят лежа, жидкость должна оставаться во влагалище несколько минут, смывания препарата не требуется.

Действующими веществами вагинального крема Макмирор являются нифурател (100 мг) и нистатин (40 000 ЕД) в 1 г крема. Лекарственная форма снабжена индивидуальным

аппликатором-дозатором, который позволяет точно определенную дозу препарата в 2,5 г ввести и равномерно распределить по слизистой оболочке влагалища. 30-граммовый тюбик крема содержит 12 лечебных доз.

Нифурател, производное нитрофурана, синтезирован и производится концерном «Polichem» (Италия), обладает выраженным антипротозойным, антибактериальным и противогрибковым действием в сочетании с низкой токсичностью. Уже при концентрации до 25 мкг/мл угнетает 44–93% микробных культур. Подавление *Trichomonas vaginalis* нифурателем достигается уже при концентрации в 1 мкг/мл. Высокоэффективной является схема лечения трихомониаза при комбинированном применении как перорально, так и интравагинально. Ввиду всевозрастающей устойчивости *Trichomonas vaginalis* к метронидазолу и другим производным нитроимидазолов, нифурател может стать средством выбора. Большинство исследователей отмечают, что после применения нифуратела при микст-инфекциях влагалища редко имеет место вагинальный кандидоз, благодаря его высокой фунгицидной активности [33]. Особый интерес представляет антихламидийная и антиуреаплазменная активность нифуратела. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что нифурател демонстрирует в отношении *Gardnerella vaginalis* большую активность, чем метронидазол. Следует учитывать, что ряд представителей вагинальной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Streptococcus fecalis* и др.) способны инактивировать метронидазол. По отношению к анаэробам (*Bacteroides* sp., *Clostridium* sp.) антибактериальное действие нифуратела более выражено для грамположительных, чем для грамотрицательных бактерий (табл. 3). При интравагинальном применении нифурател всасывается слабо [1, 2, 3, 9, 16, 29, 32].

Нистатин – один из старейших фунгицидов группы полиенов, к которому вновь определяется высокая чувствительность грибов рода *Candida*, что вероятнее всего связано с увлечением в последние годы новых поколений фунгицидов и естественным восстановлением чувствительности к нистатину. Нистатин малотоксичен в связи с практически отсутствием проникновения в микроциркуляторное русло влагалища. Сочетанное применение нифуратела и нистатина в одной лекарственной форме усиливает фунгицидное воздействие на порядок за счет синергизма по аддитивному и кумулятивному типу.

Цель исследования: повысить эффективность лечения рецидивирующего бактериального вагиноза путем комплексного воздействия на бактериальную био пленку влагалища.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось как открытое. В нем приняли участие 45 пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Критерием отбора пациенток в исследование было наличие у них выраженного дисбиоза влагалища, который диагностировался как по классическим критериям Amsel: гомогенные выделения из влагалища; pH вагинального отделяемого более 4,5; положительный аминный тест; наличие ключевых клеток в мазках вагинального отделяемого, окрашенных по Грамму; так и с помощью комплексной количественной ПЦР – Фемофлор. Фемофлор-тест позволил оценить: общую микробную массу, количество *Lactobacterium* spp.,

условно-патогенных факультативных и облигатных анаэробов, присутствие *Candida spp.*, а также *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* Результаты микробиологического исследования оценивали по нормам для тест-системы Фемофлор 16. Определяли абсолютный показатель бактериальной массы для каждого из идентифицируемых возбудителей, а также рассчитывали относительный показатель путем вычисления разницы десятичных логарифмов между абсолютным показателем микроорганизма и всей бактериальной массы. Оценку наличия *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium* проводили только в абсолютных показателях [8].

Оценку исходной симптоматики бактериального вагиноза и терапевтического воздействия препаратов проводили с учетом наличия его основных симптомов (рыбный запах, патологический характер влагалищных выделений, раздражение вульвы) и их интенсивности, которую оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с диапазоном от 0 до 10, где 0 соответствовал отсутствию симптома, а 10 – максимальной степени проявления симптома.

Местный иммунитет во влагалище оценивали по показателям секреторного иммуноглобулина sIgA.

pH влагалища определяли с помощью диагностических полосок.

Комплексное лечение рецидивирующего бактериального вагиноза включало в себя сочетание влагалищного лаважера раствором бензидамина гидрохлорида 0,1% (в виде препарата Тантум Роза) 2 раза в сутки 4 дня и вагинального крема с нифурателем 100 мг и нистатином 40 000 ЕД (в виде препарата Макмирор комплекс), который вводили во влагалище после лаважера в первые 4 дня 2 раза в сутки по 2,5 г, затем еще 4 дня 1 раз в сутки – на ночь.

Обследование проводили перед началом лечения (T0), после комплексной санации (T10), а с целью оценки восстановления биоценоза влагалища или выявления рецидива обследование проводили на 40-е сутки от начала санации на втором менструальном цикле (T40).

На время санации рекомендовано воздержаться от половой жизни. При выявлении во влагалищном биоценозе возбу-

дителей, способных передаваться половым путем и вызывать инфекционно-воспалительный процесс в генитальном тракте мужчины, рекомендовалось обследование и параллельное лечение полового партнера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие женщины репродуктивного возраста (средний возраст 27 лет), регулярно живущие половой жизнью. Большинство пациенток – 28 (62,2%) имели в анамнезе инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта, которые послужили поводом к приему антибактериальных препаратов и санации влагалища. При анализе гинекологического анамнеза установлено, что 20 (44,4%) пациенток имели различные нарушения менструального цикла, сопровождавшиеся ановуляцией, у 10 (22,2%) пациенток диагностирован синдром поликистозных яичников. Отмечена также ассоциация рецидивирующего бактериального вагиноза с патологией шейки матки у 16 (35,5%) женщин, имели место эктопии цилиндрического эпителия и незаконченная доброкачественная зона ее трансформации, у 2 (4,4%) имела место дисплазия легкой степени.

Основной причиной обращения обследованных пациенток за помощью к гинекологу были изменения характера влагалищных выделений и появление в связи с этим таких симптомов, как раздражение вульвы у 18 (40%) пациенток и неприятного рыбного запаха влагалищных выделений у 41 (91,1%) пациентки. У 34 (75,6%) пациенток отмечалось увеличение количества влагалищных выделений, которые носили характер гомогенных и липких, у 29 (64,4%) пациенток с сероватым оттенком. Средний показатель pH у пациенток с бактериальным вагинозом составил 5,6. Бактериоскопия влагалищных выделений позволила установить повреждающее воздействие вагинального дисбиоза на эпителиальный покров влагалища, о чем клинически свидетельствовало повышенное количество десквамированных эпителиальных клеток у 38 (84,4%) пациенток. Несмотря на рецидивирующий характер бактериального вагиноза у наших пациенток и смешанный характер микрофлоры, положительный аминный тест имел место только у 28 (62,2%)

Таблица 4

Состав влагалищного биоценоза у обследованных пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом

| Микроорганизмы | Присутствие при нормоценозе | | Присутствие при рецидивирующем бактериальном вагинозе, n=45 | |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|---|--|
| | Абс. количество | Относит. Lg(X/БМ) | Частота выявления в патогенном количестве, % | Доля микроорганизма в общей бактериальной массе, % |
| Бактериальная масса | 10 ⁶ -10 ⁸ | | | |
| <i>Lactobacillus spp.</i> | 10 ⁶ -10 ⁸ | <0,3 (70-100%) | 93,3% <10 ⁶ | 8% |
| <i>Enterobacterium spp.</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 8,9% | 3,4% |
| <i>Streptococcus spp.</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 24,4% | 2,6% |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 17,8% | 3,5% |
| Gard/Pre/Porph | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 84,4% | 32% |
| <i>Eubacterium spp.</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 66,6% | 16% |
| Sne/Lept/Fuso | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 53,3% | 4% |
| Mega/Veil/Dial | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 35,6% | 6% |
| <i>Lachno/Clost</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 18,9% | 1,5% |
| Mobi/Coryne | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 17,8% | 1,2% |
| <i>Peptostrept</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 26,7% | 2,2% |
| <i>Atopobium vaginae</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 40,0% | 6% |
| <i>Candida spp.</i> | <10 ³ | < -4 (0,1%) | 53,3% | Не определялась |
| <i>Myс. hominis</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 8,9% | Не определялась |
| <i>Ureaplasma spp.</i> | <10 ⁴ | < -3 (0,1%) | 11,1% | Не определялась |

пациенток, а наличие «ключевых клеток» только у 22 (48,9%) пациенток, что свидетельствует о недостаточной диагностической ценности каждого из перечисленных признаков бактериального вагиноза в отдельности, и диктует необходимость оценивать их только в совокупности. Исследование местного звена иммунитета путем определения секреторного IgA во влагалищных выделениях выявило его значительное снижение – $0,8 \pm 0,2$ г/л (при физиологическом уровне – 1,5–2 г/л). У подавляющего большинства обследованных пациенток, несмотря на наличие увеличенного количества влагалищных выделений и явлений местного раздражения, при бактериоскопии не было выявлено значимого увеличения количества лейкоцитов: у 20 (44,4%) пациенток их количество было единичным, у 16 (35,6%) пациенток достигало 10–15 в поле зрения и только у 9 (20,0%) пациенток превышало половину поля зрения. Обращало внимание наличие спор и мицелия грибов рода *Candida* у 24 (53,3%) пациенток с бактериальным вагинозом.

Детальный анализ микробного состава на основе результатов Фемофлор 16-теста позволило установить, что у подавляющего числа пациенток – 42 (93,3%) имело место сниженное количество *Lactobacillus* spp. (менее 10^6 КОЕ/мл), и они в общей бактериальной массе составляли 8%, что позволило сразу поставить диагноз «влагалищный» дисбиоз (табл. 4).

Общая бактериальная масса во всех пробах была достаточной по количеству, что позволило вести дальнейшую ПЦР идентификацию микроорганизмов. Анализ присутствия факультативно-анаэробных микроорганизмов установил, что их количество превышало норму: в патогенном количестве *Enterobacterium* spp. выявлены у 4 (8,9%) пациенток, *Streptococcus* spp. – у 11 (24,4%) пациенток, *Streptococcus* spp. – у 8 (17,8%) пациенток, однако их суммарная доля в общей бактериальной массе не превышает 10%. Таким образом, факультативные анаэробы не являются определяющей флорой в генезе влагалищного дисбиоза у обследованных пациенток.

Наиболее часто выявляемыми микроорганизмами у обследованных пациенток были строгие анаэробы, что типично для влагалищной микрофлоры. Однако в нашем исследовании патогенное количество *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. выявлено у 38 (84,4%) пациенток, они же составляли 32% от общей бактериальной массы. Не менее широко во влагалищном биоценозе были представлены *Eubacterium* spp.: в патогенных количествах присутствовали у 30 (66,7%) пациенток и в среднем составляли около 16% от общей бактериальной массы. Часто в патогенных количествах выявлялись *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Fusobacterium* spp. – у 24 (53,3%) пациенток, однако они составляли не более 4% бактериальной массы. Определенный интерес вызывают данные по выявлению *Atopobium vaginae* – грамположительной анаэробной палочки семейства *Coriobacteriaceae*, с которой в настоящее время в большей степени, чем с *Gardnerella vaginalis*, связывают бактериальный вагиноз. *Atopobium vaginae* в патогенных количествах (более 10^4 КОЕ/мл) были выявлены у 18 (40,0%) пациенток, составляя не более 4% от общей бактериальной массы. Знания о роли *Atopobium vaginae* в бактериальном вагинозе важны в связи с тем, что она устойчива к метронидазолу и с ее присутствием связывают рецидивирующий характер течения бактериального вагиноза. Таким образом, идентифицированная анаэробная микрофлора у обследованных пациенток составляла около 70% от общей бактериальной массы, что позволило на основании теста Фемофлор 16 определить дисбиотическое состояние как выраженный анаэробный дисбиоз.

В нашем исследовании *Mycoplasma hominis* в патогенных количествах выявлена у 4 (8,9%) пациенток, а *Ureaplasma* spp. – у 5 (11,1%) пациенток, что послужило основанием для дополнительного назначения для этих пациенток азитромицина.

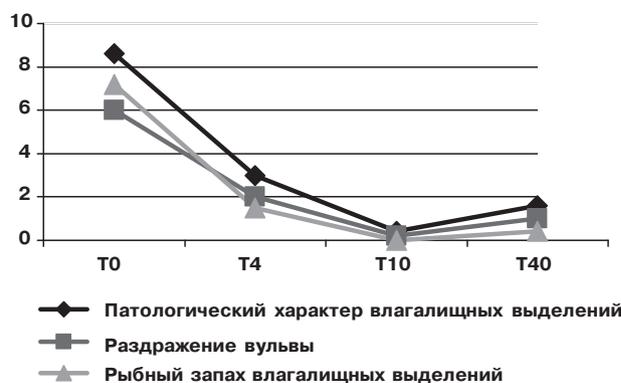


Рис. 2. Динамика клинической симптоматики бактериально-вагиноза в ходе комплексной санации влагалища (баллы)

Обращало внимание на фоне доминирующего анаэробно-дисбиоза присутствие у 24 (53,3%) пациенток *Candida* spp. в количестве свыше 10^3 КОЕ/мл. Присутствие у подавляющего большинства пациенток с бактериальным вагинозом вегетирующих форм гриба рода *Candida* подтверждает правильность стратегии использования для санации влагалища препаратов с фунгицидным действием. Изучение адгезивных свойств грибов рода *Candida* позволило понять причины возникновения кандидоза после успешной санации бактериального вагиноза. Известно, что адгезия *Candida* spp. значимо повышается при соотношении 10^3 КОЕ на 1 эпителиальную клетку, подавленном гликолизе в поверхностных клетках влагалищного эпителия (что сопровождается снижением pH), ослаблении местного звена иммунитета (снижение секреторного IgA), снижении активности местных нейтрофилов [12]. При рецидивирующем бактериальном вагинозе присутствуют все перечисленные факторы повышения адгезивной активности для *Candida* spp., что объясняет высокий риск кандидоза при отсутствии в санации влагалища антимикотика.

Применение предложенной нами комплексной санации влагалища, включающей в себя орошения влагалища раствором бензидамина гидрохлорид 0,1% (в виде препарата Тантум Роза) и вагинального крема с нифурателем и нистатином, позволило в течение 4 первых суток значимо повлиять на клиническую симптоматику бактериального вагиноза (рис. 2), а к 10-м суткам полностью ликвидировать основные жалобы пациенток. Отсутствие клинической симптоматики бактериального вагиноза у 43 (95,6%) пациенток к 40-м суткам свидетельствует о высокой клинической эффективности предложенной схемы и всего 2 (4,4%) случаях клинического рецидива.

Проведенная комплексная санация, по мнению пациенток, оценена как высокоэффективная – 28 (62,2%) пациентками, как эффективная – 9 (20,0%) пациентками, средней эффективности – 5 (11%) пациентками и малоэффективная – 3 (6,6%) пациентками. Побочная реакция в виде раздражения слизистых оболочек была отмечена только у 1 (2,2%) пациентки.

По данным бактериологического исследования установлено, что комплексная санация влагалища способствовала ликвидации патологического доминирования анаэробной

Таблица 5

Показатели эффективности лечения бактериального вагиноза в обследованной группе (%)

| Критерий эффективности | T10 | T40 |
|--|------|------|
| Клиническое излечение | 97,7 | 95,6 |
| Ликвидация доминирования облигатно-анаэробной микрофлоры | 95,6 | 93,3 |
| Восстановление нормоценоза влагалища | 55,5 | 88,9 |

микрофлоры у 43 (95,6%) пациенток, спустя 40 сут только у 1 пациентки имел место рецидив патологического размножения анаэробов. Таким образом, к 40-м суткам санация оказалась эффективной у 42 (93,3%) пациенток (табл. 5). Комплексная санация влагалища препаратом с фунгицидной эффективностью (Макмирор комплекс) оказалась способной разорвать порочный круг перехода бактериальной инфекции в микоз, который образуется в результате лечения только одним антибактериальным препаратом.

Известно, что органические кислоты, вырабатываемые анаэробами, угнетают функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и другие естественные механизмы иммунобиологической защиты слизистых оболочек. Эффективная элиминация анаэробов при комплексной санации способствовала достоверному повышению секреторного IgA во влагалищных выделениях с $0,8 \pm 0,2$ г/л до $1,4 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$) к 10-м суткам.

Конечной целью любой санации влагалища является восстановление нормоценоза влагалища, о чем свидетельствует восстановление количества *Lactobacillus spp.* в 10^6 – 10^8 КОЕ/мл, составляющих более 70% от общей бактериальной массы. Колония *Lactobacillus spp.* способна синтезировать естественные антибиотические вещества (бактериоцины и лизоцим), которые обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры влагалища.

Доступным методом оценки влагалищного биоценоза является уровень pH влагалищного содержимого. Являясь естественным производным вырабатываемой *Lactobacillus spp.* кислоты, pH отражает, с одной стороны, присутствие *Lactobacillus spp.* в достаточном количестве, с другой стороны, естественным образом противодействует размножению облигатных анаэробов, транзитной и патогенной микрофлоры. Известно, что для большинства влагалищных облигатных анаэробов оптимальным для адгезии к эпителиоцитам является pH 5,4, а для размножения – pH 6–7. Немаловажным фактором профилактики рецидива бактериального вагиноза является адгезивная конкурентность между микроорганизмами при заселении пустых биотопов (после эффективной санации). Наиболее сильная адгезия *Lactobacillus spp.* к вагинальным эпителиоцитам наблюдается при pH 4,3–4,5.

Клініко-мікробіологічне обґрунтування комплексного підходу до лікування бактеріального вагінозу
О.В. Грищенко, Г.В. Сторчак

Сучасні уявлення про бактеріальний вагіноз диктують необхідність комплексного підходу до санації піхви, який включає механічну ліквідацію бактеріальних біоплівки, утворених переважно облигатними анаэробами, використання для санації комплексних препаратів, що володіють високою ефективністю відносно широкого спектра мікроорганізмів. Розчин бензидаміну гідрохлориду у вигляді вагінального лаважу дозволяє механічно видалити бактеріальну біоплівку, знищити більшу частину мікроорганізмів, ліквідувати місцевий дискомфорт і при цьому суттєво не пошкодити імунобіологічні реакції слизових оболонок. Біологія анаэробних мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, які є найчастішими представниками біоплівки при бактеріальному вагінозі, вимагає застосування комплексних етіотропних засобів. Ніфурател, діюча речовина препарату Макмірор комплекс, володіє широким антибактеріальним спектром дії і фунгіцидною ефективністю, а форма випуску у вигляді вагінального крему відрізняється високою адгезією до вагінального епітелію, що дозволяє домогтися ефективної санації. Ефективна санація, збереження фізіологічних імунобіологічних реакцій слизових оболонок, нормалізація функції вагінального епітелію – запорука низького рецидування бактеріального вагінозу.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, санація піхви, ніфурател, Макмірор комплекс, лікування.

Средний показатель pH влагалищных выделений у обследованных пациенток с бактериальным вагинозом до санации составлял 5,6, несколько снижаясь до 5,0 к 10-м суткам от начала санации и достигая нормативного диапазона pH 4,3–4,5 у 40 (88,9%) пациенток к 40-м суткам от начала санации.

Непосредственно после проведения комплексной санации *Lactobacillus spp.* составляли более 70% от бактериальной массы только у 25 (55,5%) пациенток, однако успешная элиминация анаэробов и *Candida spp.* позволила к 40-м суткам восстановить нормоценоз у 40 (88,9%) пациенток. Остальным 5 (11,1%) пациенткам потребовался дополнительный этап восстановления количества *Lactobacillus spp.* с использованием местных эстрогенов и влагалищной формы аскорбиновой кислоты.

ВЫВОДЫ

Современные представления о бактериальном вагинозе диктуют необходимость комплексного подхода к санации влагалища, который включает в себя механическую ликвидацию бактериальных биопленок, образованных преимущественно облигатными анаэробами, использование для санации комплексных препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении широкого спектра микроорганизмов.

Раствор бензидамин гидрохлорида в виде вагинального лаважа позволяет механически удалить бактериальную биопленку, уничтожить большую часть микроорганизмов, ликвидировать местный дискомфорт и при этом значимо не повредить иммунобиологические реакции слизистых оболочек.

Биология анаэробных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, являющихся самыми частыми представителями биопленки при бактериальном вагинозе, требует применения комплексных этиотропных средств. Нифурател, действующее вещество Макмирор комплекс, обладает широким антибактериальным спектром действия и фунгицидной эффективностью, а форма выпуска – вагинальный крем – отличается высокой адгезией к влагалищному эпителию, позволяющей добиться эффективной санации.

Эффективная санация, сохранение физиологических иммунобиологических реакций слизистых оболочек, нормализация функции влагалищного эпителия – залог низкого рецидивирования бактериального вагиноза.

Clinical rationale microbiological integrated approach to the treatment of bacterial vaginosis
O.V. Grishchenko, A.V. Storchak

Modern conceptions about bacterial vaginosis necessitate an integrated approach to rehabilitation of the vagina, which includes the mechanical elimination of bacterial biofilms mainly formed obligate anaerobes using for remediation of complex drugs with high efficacy concerning a broad spectrum of microorganisms. The solution of benzydamine hydrochloride in the form of vaginal lavage allows mechanically remove bacterial biofilm and destroy most micro-organisms, to eliminate local discomfort and at the same time do not significantly damage the mucosal immune biological reaction. Biology of anaerobic microorganisms and fungi of the genus *Candida*, which are the most common representatives of biofilms in bacterial vaginosis, requires to use the complex of etiotropic agents. Nifuratel, the active ingredient of Macmiror Complex has a broad spectrum of antibacterial action and fungicidal effectiveness, and the form of a vaginal cream has a high adhesion to the vaginal epithelium leads allowing to receive the effective sanitation. Effective sanitation, preservation of physiological reactions immunobiological mucous, normalization function of vaginal epithelium – key of success in reducing of recurrence of bacterial vaginosis.

Key words: bacterial vaginosis, vaginal cleansing, nifuratel, Makmiror complex treatment.

Сведения об авторах

Грищенко Ольга Валентиновна – кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

Сторчак Анна Вадимовна – кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета ХНУ имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы 4; тел.: (057)711-95-42

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамьян Л.В., Мынбаев О.А. Клиническая оценка эффективности применения Макмирор комплекса при вульвовагинитах и кольпитах смешанной этиологии // Проблемы репродукции. – 1997. – № 1. – С. 37 – 42.
2. Бальмер Дж.А. и др. Макмирор Комплекс (комбинация нифурател и нистатина) в лечении вульвовагинитов, вызванных смешанной грибковой, бактериальной и трихомонадной инфекцией / В кн.: Vaginal Ecosystem. Milan – Italy. – 1995. – Р. 59 – 75.
3. Боровцова Т.М., Крылов С.В., Удовиченко В.И. Макмирор комплекс в лечении постлучевых инфекционных вульвовагинитов у онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1996. – № 6. – С. 69 – 71.
4. Буданов П.В. Стандарты и принципы патогенетической терапии бактериального вагиноза // Consilium medicum. – 2012. – Том 12, № 6. – С. 52–59.
5. Винник Ю.С., Перьянова, Онзуль Е.В., Теплякова О.В. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы // Новости хирургии. – 2010. – № 6, том 18. – С. 115–125.
6. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 23–29.
7. Кузьмин В.Н. Принципы ведения родильниц в раннем послеродовом периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 6, т. 9. – С. 47–51.
8. Метод діагностики бактеріального вагінозу за допомогою комплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (методичні рекомендації) / Чайка А.В., Носенко О.М., Остапенко О.І. та ін. – К., 2010. – 35 с.
9. Назарова Н.М. Макмирор комплекс в терапии вульвовагинитов смешанной этиологии // Контрацепция и здоровье женщины. – 1999. – № 2. – С. 53–55.
10. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? // Микробиология. – 2007. – № 76 (2). – С. 149–163.
11. Перламуртов Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии микст-инфекций гениталий у женщин репродуктивного возраста // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. – № 1. – С. 1–4.
12. Свиридов М.А. Влияние различных факторов на адгезивные свойства *Candida albicans* на поверхности вагинальных эпителиоцитов женщин репродуктивного возраста: Автореф. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2008. – 20 с.
13. Тлустова Т. Эффективность бензидамина в клинической практике // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 4 (445). – С. 15–20.
14. Хренов П.А., Честнов Е.В. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 1–4.
15. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 51–58.
16. Чернявский В.И. Бактериальные биопленки и инфекции // Annals of Mechnikov institute. – 2013. – № 1. – Р. 86–90.
17. Bradshaw S. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. // JID. – 2006. – № 193. – Р. 1478–1486.
18. Calestani V. et al. Местное лечение неспецифического вагинита: сравнительное исследование применения растворов бензидамина и повидон-йода // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – № 2, том 18. – С. 111–116.
19. Chasseau L.F., Catanese B. Pharmacokinetics of benzydamin // Int. J. Tissue React. – 1985. – № 7 (3). – Р. 195–204.
20. Cioli V., Corradino C., Scorzoa Barcellona P. Review of farmacological data on benzydamine // Int. J. Tissue React. – 1985. – № 7 (3). – Р. 205–13.
21. Costerton W., Veeh R., Shirtliff M. et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. // Clin. Invest. – 2003. – № 112. – Р. 1466–1477.
22. Czajka R., Torb E.A. Исследование эффективности бензидамина (Тантум Роза) в форме вагинального лаважа при лечении болей и дискомфорта в перинеальной области в раннем послеродовом периоде // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – № 1(том 18). – С. 24–28.
23. Davis S.C., Ricotti C., Cazzaniga A. et al. Microscopic and physiologic evidence for biofilm – associated wound colonization in vivo. // Wound Repair and Regeneration. – 2008. – № 16 (1). – Р. 23–29.
24. Dubini F., Furneri P. Attivita antimicrobica di Nifuratel // G. Ital. Chemioter. – 1985. – № 545. – Р. 32–33.
25. European (IUST/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. – 2011.
26. Gama Abia E., Mendizabal Castellanos R., Clavero Nunez J.A. Treatment with topical benzydamin in vaginal surgery // Acta Gynecologica. – 1991. – № 48 (7). – Р. 261–6.
27. Kanaev S.V. Clinical experience with tantum rosa (benzydamine hydrochloride) in prophylaxis and treatment of vaginitis and proctitis, following radiotherapy of patients with cancer of the vagina and uterus / Kanaev S.V., Baranov S.B. // Akush. Ginekol (Sofia). – 2007. – Vol. 46, № 8. – Р. 36.
28. Magliano E.M. et al. The role of benzydamine in the topical treatment of the so – colled non – specific vaginitis // Int. J. Tissue React. – 1987. – № 9 (2). – Р. 151–156.
29. Mega M., Marcolin D., Maggino T. Therapeutic effects of topical benzydamin in gynecology // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 1980. – № 7 (1). – Р. 25–36.
30. Mendling W., Poli A., Magnani P. Clinical effects of Nifuratel in vulvovaginal infections // Arzheim. – Forsch./Drug. Res. – 2002. – V. 52, № 10. – Р. 725–730.
31. Molinari G.L., Andreoni S., Fortina G. Attivita battericida e fungicida «in vitro» di benzydamina cloridato // Microbiologia Medica. – 1993. – № 8 (2). – Р. 180–3.
32. Patterson J.L., Stull–Lane A., Girerd P.H., Jefferson K.K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial – vaginosis – associated anaerobes. // Microbiology. – 2010. – № 156 (Pt 2). – Р. 392–399.
33. Polatti F., Nappi R.E., Brundu B., Fantuzzi M., Frisenda L. Clinical Study on the Dose – Effect Relationship of a Nifuratel – Nyatatin Combination in the Treatment of Vulvo – vaginal Infections. // Arzheim. – Forsch. /Drug. Res. – 2003. – V. 53, № 10. – Р. 730–737.
34. Ponzio F., Acuti G. Trattamento delle infezioni genitali da *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e batteriche con Nifuratel e Nistatina su un gruppo di pazienti ambulatoriali // Gazz. Med. Ital. – 1980. – № 333. – Р. 139.
35. Pulle C. Clinical trial comparing the activity and efficacy of ibuprofen isobutanolammonium vs Benzydamine hydrochloride, applied as vaginal irrigations, in patients with vaginitis / Pulle C., Sturlese E. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 29, № 3. – Р. 173–179.
36. Sironi M., Massimiliano L., Transidico P. et al. Differential effect of benzydamine on pro-versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist // Int. J. Clin. Lab. Res. – 2000. – № 30. – Р. 17–19.
37. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. – 2005. – № 106 (5). – Р. 1013–1023.

Статья поступила в редакцию 12.09.2014