

Комплексний підхід до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням

В.К. Кондратюк^{1,2}, К.А. Гаспарян², К.О. Кондратюк³, Н.П. Дзись⁴, Н.Д. Коблош²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут, педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

⁴Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Метою дослідження було оцінити клінічну ефективність застосування комплексного підходу до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. Обстежено 60 жінок репродуктивного віку (19–39 років) з надмірною масою тіла та ожирінням (ІМТ+30±4,2) та верифікованим діагнозом рецидивного бактеріального вагінозу (діагностична система Фемофлор–16).

Ефективність терапії бактеріального вагінозу у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням становила 94,0% за рахунок швидкої елімінації патогенного збудника шляхом застосування однократного вживання 2 г препарату групи 5-нітроїмідазолів Секнідокс та макролідного 16-членного антибіотика з бактерицидним механізмом дії Дораміцин (World Medicine, Велика Британія). Комбінована пролонгована терапія мультиштамовим пробіотиком Бревелак та натуральним препаратом Рейтоїл сприяла збільшенню періоду ремісії бактеріального вагінозу до 6 міс у 91,0% пацієток даного контингенту.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, надмірна маса тіла, ожиріння, терапія, ремісія.

Integrated approach to therapy and prevention of recurrences bacterial vaginosis in women of reproductive age with overweight and obesity

V.K. Kondratiuk, K.A. Hasparian, K.O. Kondratiuk, N.P. Dzis, N.D. Koblosh

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of an integrated approach to therapy and prevention of relapse of bacterial vaginosis in women of reproductive age with overweight and obesity. We examined 60 women of reproductive age (19–39 years) with overweight and obesity (BMI+30±4.2) and a verified diagnosis of recurrent bacterial vaginosis (real-time PCR, diagnostic system Femoflor–16).

The effectiveness of treatment of bacterial vaginosis in overweight and obese women was 94.0% due to the rapid elimination of the pathogen by a single dose of 2 g of the drug group 5-nitroimidazoles Secnidox and macrolide 16-membered antibiotic with bactericidal mechanism Doramycin (World Medicine, United Kingdom). Combination prolonged therapy with the multi-strain probiotic Brevelac and the natural drug Reitoil increased the remission period of bacterial vaginosis to 6 months in 91.0% of this group of patients.

Keywords: bacterial vaginosis, overweight, obesity, therapy, remission.

Комплексный подход к терапии и профилактике рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

В.К. Кондратюк, К.А. Гаспарян, Е.А. Кондратюк, Н.П. Дзись, Н.Д. Коблош

Целью исследования была оценка клинической эффективности применения комплексного подхода к терапии и профилактике рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста (19–39 лет) с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ+30±4,2) и верифицированным диагнозом рецидивирующего бактериального вагиноза (диагностическая система Фемофлор–16).

Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин с избыточной массой тела и ожирением составила 94,0% за счет быстрой элиминации патогенного возбудителя путем применения однократного приема 2 г препарата группы 5-нитроимидазолов Секнидокс и макролидного 16-членного антибиотика с бактерицидным механизмом действия Дорамидин (World Medicine, Великобритания). Комбинированная пролонгированная терапия мультиштамовым пробиотиком Бревелак и натуральным препаратом Рейтоил способствовала увеличению периода ремиссии бактериального вагиноза до 6 мес в 91,0% пациенток данного контингента.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, избыточная масса тела, ожирение, терапия, ремиссия.

Протягом останніх років невідомо зростає не тільки науковий, а й практичний інтерес до мікробної екології людини, зокрема ролі «власної» симбіотичної мікрофлори у формуванні здоров'я та у виникненні різноманітних патологічних станів [1–3].

Мікробіом людини – це спільнота мікроорганізмів, котра живе всередині або на зовнішній поверхні людського тіла та формує мікрофлору/мікробіоту. Мікроорганізми, котрі входять до складу нормальної мікрофлори, знаходяться у різноманітних взаємовідносинах (нейтральних, конкурентних, коменсальних, синергічних, паразитарних та ін.) [4, 5].

В основі порушень мікробіоценозу лежить дисбаланс рівноваги між колонізуючою умовно-патогенною мікрофлорою

та захисними факторами організму людини. Але порушення мікробної екології супроводжується змінами кількісної рівноваги між окремими видами бактерій. Відбуваються і більш глибокі процеси, за яких змінюються співвідношення між різними представниками мікробіоти (бактеріями, грибами, вірусами, найпростішими) та їхні біологічні характеристики і механізми взаємодії з організмом [6, 7].

Доведено, що серед усіх біотопів мікробіому людини (назофірингального, гастроінтестинального, урогенітального та шкіри) за якістю та кількістю розташування симбіотної мікрофлори ключову роль відіграє мікробіом товстої кишки. У нормі кишкова мікробіота дорослої

людини відрізняється індивідуальністю та стабільністю. Формування мікроекологічних порушень кишечника супроводжується різким зниженням рівня біфідо- та лактобактерій, відзначається суттєве збільшення числа умовно-патогенних мікроорганізмів, які стають домінуючими у мікрофлорі кишечника [8, 9].

Накопичено вагомий фактичний науковий матеріал, який свідчить про безсумнівний вплив кишечного мікробіому на метаболічні розлади (ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, неалкогольну жирову хворобу печінки та ін.), локальні та системні порушення імунної відповіді в інших біотопах організму [10–12].

Мікробіоценоз репродуктивного тракту у жінок є складною системою, до складу якої входять мікроорганізми практично всіх таксонів. Функціонування цієї системи визначається взаємодією між макроорганізмом та мікрофлорою репродуктивного тракту, що забезпечує перебіг фізіологічних та профілактику патологічних процесів. Пролідоковується тісний взаємозв'язок кишкового та вагінального мікробіоценозів [13, 14].

Стабільність нормальної мікрофлори піхви підтримується імунними механізмами слизової оболонки, на які впливає низка факторів, серед яких вагоме значення мають зокрема стан мікробіоти кишечника та метаболічні порушення (ожиріння, цукровий діабет тощо) [15, 16].

Відкриття того, що жирова тканина є потужним ендокринним органом, який секретує цілий спектр життєво важливих гормоноподібних речовин (цитокінів, хемокінів, лімфокінів), котрі беруть участь в регуляції багатьох фізіологічних функцій, докорінно змінило погляд на патогенез дисбіотичних порушень [17–20].

З позицій сучасної науки, як і дисбіотичні порушення різних біотопів організму, так і ожиріння розглядають як наслідки системного, низько-градієнтного (low-grade) хронічного запального процесу, за якого відбувається дисрегуляція імунної системи, зокрема порушення цитокінової мережі [21, 22].

Бактеріальний вагіноз є найбільш поширеною причиною патологічних виділень з піхви у жінок протягом їхнього фертильного віку. Стан характеризується різким зменшенням концентрації лактофлори і збільшенням концентрації облігатно- і факультативно-анаеробних з переважанням облігатних анаеробів: *Gardnerella vaginalis* (наявний майже у 100% випадків); *Mobiluncus* (у 50–70% випадків); *Atopobium* (у 30–50% випадків); *Mycoplasma hominis* (у 60–75% випадків). Зникають штами H_2O_2 -продукувальних лактобацил, які в нормі становлять 96% від нормальної мікрофлори піхви [23, 24].

Результати, отримані у ході наукових досліджень, підтверджують, що за наявності ожиріння існує підвищений ризик розвитку інфекційних процесів. Так, у пацієток з ожирінням бактеріальний вагіноз діагностують у 3,5 разу частіше порівняно з жінками з нормальною масою тіла. Визначення ожиріння у якості незалежного фактора рецидивування вульвовагінальної інфекції базується на результатах вивчення механізмів загального та місцевого імунного захисту [24, 25].

Зміна чисельності того чи іншого виду мікроорганізмів у відповідному біотопі або поява невласливих даному місцю існування бактерій є сигналом для адаптивних або необоротних змін у відповідній ланці мікроекологічної системи. У 50–55% жінок, які страждають на бактеріальний вагіноз, виявляють дисбактеріоз кишечника, зокрема при цьому знижується концентрація лактобактерій. Це свідчить про єдиний механізм дисбіотичних процесів в організмі з домінуючим проявом у генітальній та травній системах [26].

Модифікація кишкової мікробіоти, а саме – використання пробіотиків, нині розглядаються як одна з перспективних методів профілактики і лікування багатьох захворювань. Найчастіше у практиці застосовуються пробіотики, які містять різні штами лактобацил та біфідобактерій [27–30].

Успішна терапія будь-якого захворювання, у тому числі і бактеріального вагінозу, залежить від правильності встановлення діагнозу та патогенетично обґрунтованого застосування певних лікарських засобів [31, 32].

Пошуки оптимальних шляхів лікування бактеріального вагінозу повинні бути спрямовані не тільки на підвищення ефективності, а й на профілактику рецидивування патологічного процесу. Слід відзначити недостатнє розроблення стратегій підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивування бактеріального вагінозу, особливо за наявності екстрагенітальної патології, зокрема – надмірної маси тіла та ожиріння.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності застосування комплексного підходу до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було обстежено 60 жінок репродуктивного віку (19–39 років) з надмірною масою тіла та ожирінням (ІМТ+30±4,2) і верифікованим діагнозом рецидивного бактеріального вагінозу (ПЦР в реальному часі, діагностична система Фемофлор–16).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням пакета програм «Statistica 6,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливістю патогенезу бактеріального вагінозу є утворення мікробних асоціацій з наступним (90% випадків) формуванням біоплівки, значно потенціюючих несприйнятливості патогенних бактерій до протимікробних агентів. Це деякою мірою може слугувати поясненням високої частоти (10–50%) рецидивування бактеріального вагінозу [33–36].

Доведено, що при первинному застосуванні антибактеріального препарату число резистентних мікроорганізмів може бути спочатку незначним. Але при повторному застосуванні препаратів тієї самої групи завдяки обміну генетичною інформацією у межах біоплівки число резистентних бактерій збільшується. Це в результаті призводить до швидкого заселення біотопа їхніми резистентними формами, у зв'язку з чим збільшується кількість випадків неефективного лікування. Зокрема щодо представників полімікробної асоціації бактеріального вагінозу відомий розвиток резистентності до метронідазолу у *Mobiluncus spp.*, *A.vaginae*, *M.hominis*, *M.fermentans*, до метронідазолу та кліндаміцину – у *M.genitalium*, *Leptotrichia spp.* [37, 38].

З анамнезу обстежених пацієток було встановлено, що у них у якості терапії бактеріального вагінозу у 70,0% випадків неодноразово системно та місцево був застосований метронідазол, кліндаміцин – у 45,0% пацієток, інтравагінальні супозиторії комбінованого складу – у 81,2% жінок, антисептичні препарати місцево – у 51,2% обстежених. Пробиотичні препарати (системні та місцеві) вживали 75,0% пацієток, тривалість цього етапу терапії у середньому становила 14±7 днів.

Ураховуючи викладене вище, нами було обрано комплексний підхід до лікування рецидивного бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. На першому етапі лікування було застосовано однократне вживання 2 г препарату Секнідокс (World Medicine, Велика Британія).

Секнідокс – останнє покоління препаратів групи 5-нітроїмідазолів з бактерицидною активністю азотного кільця. У процесі біохімічних реакцій у мікроорганізмі-мішені азотне кільце препарату перетворюється на цитотоксичні метаболіти, які, своєю чергою, пошкоджують ДНК бактерій та порушують в них процеси біосинтезу білка. Секнідокс впливає як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії, що використовують азот у процесі своєї життєдіяльності. Така особливість внутрішньоклітинного обміну речовин притаманна саме анаеробним мікроорганізмам. Слід зазначити, що інтенсивність включення кисню до процесів обміну речовин у бактерії є різною. Так, зокрема штами *Gardnerella vaginalis*, у яких відсоток залучення кисню до біохімічних реакцій є низьким, чутливі до секнідазолу [39].

Завдяки великому періоду напіввиведення препарату (20–25 год) можливе його одноразове вживання для досягнення ефекту клінічного та мікробіологічного одужання при бактеріальному вагінозі. За рахунок цього всі негативні наслідки, які притаманні препаратам групи нітроїмідазолів (нудота, металевий присмак у роті, алергійні реакції), можна звести до мінімуму, що, у свою чергу, не потребує припинення лікування [40–42].

Важливою особливістю секнідазолу є істотно менший вплив на нормальну вагінальну флору при використанні режиму одноразового вживання препарату [42].

З метою охоплення широкого спектра збудників вагінальних інфекцій, а саме – за наявності в обстежених пацієнток *Mycoplasma hominis* (41,2% випадків) та *Ureaplasma urealyticum* (36,7% випадків), застосовували макролідний антибіотик спіраміцин (Дораміцин, World Medicine) у дозі 3 000 000 МО двічі на добу, тривалість лікування становила 10 днів.

Місцево застосовували комбінований протимікробний препарат, дія якого зумовлена метронідазолом (750 мг) та міконазолом нітратом (200 мг), які входять до його складу. Препарат вводили інтравагінально по 1 супозиторію на ніч, курс лікування становив 10 днів.

Для відновлення нормобіоценозу на другому етапі лікування усім жінкам був призначений комбінований симбіотик Бревелак (компанія World Medicine) по 1 капсулі 3 рази на добу, курс становив 3 міс.

Комбінований мультиштамовий пробіотик Бревелак – препарат, до складу якого входять лакто- та біфідобактерії: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, які розщеплюють вуглеводи з утворенням молочної кислоти. Створене ними кисле середовище сприяє розвитку біфідобактерій, які становлять 85–95% нормальної мікрофлори організму людини, формують природне кисле середовище піхви, запобігають закріпленню патогенних мікроорганізмів на поверхні слизової оболонки та

підвищують її захисні властивості. Комбінація пробіотичних культур і вітамінів (С, В₁, В₂, В₆), які входять до складу препарату, стимулює захисні механізми організму [43, 44].

Сучасні наукові дані свідчать про наявність причинно-наслідкових зв'язків між метаболічними розладами, зокрема ожирінням, дисбалансом імунної системи та порушеннями мікробіоценозу у різних біотопах. У зв'язку з цим доцільним є застосування мультитаргетних препаратів з позитивним впливом на метаболічні процеси організму, його імунну систему, запальні, енергетичні процеси, функціональний стан кишечника, судинного, у тому числі й мікроциркуляторного русла [43, 45].

На другому етапі терапії пацієнткам був призначений натуральний препарат Рейтоіл (World Medicine) – комбінація омега-3-поліненасичених жирних кислот (ейкозапентаєнової кислоти, докозагексаєнової кислоти та натурального вітаміну Е) по 1 капсулі тричі на добу. Курс вживання препарату становив 3 міс. Контроль за ефективністю лікування проводили через 3 тиж, а віддалені результати вивчали через 3 та 6 міс з моменту завершення першого етапу лікування.

Ефективність комплексного підходу до терапії рецидивного бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням становила 94,0% випадків.

Застосування комбінованої пролонгованої профілактичної терапії – мультиштамового пробіотика Бревелак та мультитаргетного натурального препарату Рейтоіл – у жінок з рецидивуючим бактеріальним вагінозом асоціювалось зі збільшенням безрецидивного періоду та дозволило досягнути тривалої ремісії у 91,0% пацієнток.

ВИСНОВКИ

Терапія дисбіотичних порушень, зокрема бактеріального вагінозу, у жінок з ожирінням й досі залишається складним питанням. Успіх лікування даного контингенту пацієнток безпосередньо залежить не тільки від своєчасно верифікованого діагнозу, а й від комплексного системного підходу до вибору лікарських засобів з урахуванням багатогранності його патогенетичних механізмів.

Ефективність терапії бактеріального вагінозу у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням становила 94,0% за рахунок швидкої елімінації патогенного збудника шляхом застосування однократного вживання 2 г препарату групи 5-нітроїмідазолів Секнідокс та макролідного 16-членного антибіотика з бактерицидним механізмом дії Дораміцину (World Medicine)

Комбінована пролонгована терапія мультиштамовим пробіотиком Бревелак в комбінації з натуральним препаратом Рейтоіл сприяла збільшенню періоду ремісії бактеріального вагінозу до 6 міс у 91,0% пацієнток даного контингенту.

Сведения об авторах

Кондратюк Валентина Константиновна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com

Гаспарян Карина Артуровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Кондратюк Екатерина Алексеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13

Дзись Наталья Петровна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

Коблош Наталья Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Qin J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. – 2010. – Vol. 464, N 7285. – P. 59–65.
2. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. Nature. 2017; 550(7674):61–6.
3. Stoma I.O., Yushchuk N.D. Human microbiome at the junction of Infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases. //Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019; 8 (3): 78–84.
4. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat Med. 2016; 22(7):713–22.
5. Magnsdottir S, Thiele I. Modeling metabolism of the human gut microbiome. Curr. Opin. Biotech. 2018;51:90–6.
6. Янковський Д.С. Інтегральна роль симбіотическої мікрофлори в фізіології людини. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турп», 2011. – 169 с.
7. Aggarwala V, Liang G, Bushman FD. Viral communities of the human gut: metagenomic analysis of composition and dynamics. Mobile DNA. 2017; 8(October):12.
8. Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. Science. 2018; 359(6380):1156–61.
9. Rita T. BROOKHEART, Warren G. LEWIS, Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score Am J Obstet Gynecol. 2020 May 18.
10. Sujatha Srinivasan, Martin T. Morgan, Tina L. Metabolic Signatures of Bacterial Vaginosis mBio. 2015 Mar-Apr; 6(2).
11. Duranti S, Ferrario C, van Sinderen D, Ventura M, Turroni F. Obesity and microbiota: An example of an intricate relationship. Genes Nutr. 2017;12:18.
12. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюхин В.В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний //Сиб. мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
13. Ma B, Forney LJ, Ravel J. The vaginal microbiome: rethinking health and diseases. Ann Rev Microbiol. 2012; 66:371–389.
14. Andrew B. Onderdonk, Mary L. Delaney, Raina N. Fichorova The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis Clin Microbiol Rev. 2016 Apr; 29(2): 223–238.
15. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000;182:872-878.
16. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012; 109:594–599.
17. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol (2014) 10:24–36.
18. Kusminski C.M., Bickel P.E., Scherer P.E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. Nat. Rev. Drug Discov. 2016; 15:639–660.
19. Scherer P.E. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes. 2006; 55:1537–1545.
20. Sabrina Duranti, Chiara Ferrario, Douwe van Sinderen Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship Genes Nutr. 2017; 12.
21. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014; 71(6):555–563.
22. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014; 71(6):555–563.
23. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N. Engl. J. Med. 2005; 353:1899–1911.
24. Beigi RH, Wiesenfeld HC, Hillier SL, Straw T, Krohn MA. Factors associated with absence of H2O2-producing Lactobacillus among women with bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2005; 191:924–929.
25. Genc MR, Vardhana S, Delaney ML, Witkin SS, Onderdonk AB. TNFA-308G>A polymorphism influences the TNF-alpha response to altered vaginal flora. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;134(2):188–191.
26. Gianluca Quaranta, Maurizio Sanguinetti, Luca Masucci Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases Front Immunol. 2019; 10: 2653.
27. Burton JP, Cadieux PA, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. Appl. Environ. Microbiol. 2003; 69:97–101.
28. Кондратюк К.О., Боднар П.М., Янковський Д.С. Лікування порушень мікроекології кишечника у хворих цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 42–51.
29. Russo R, Edu A, De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. Arch Gynecol Obstet. 2018; 298(1):139–145.
30. Ziyue Wang, Yining He, Yingjie Zheng Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct; 16(20).
31. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. J Infect Dis. 2016; 214(Suppl 1):S1–S5.
32. Catriona S. Bradshaw, Jack D. Sobel Current Treatment of Bacterial Vaginosis—Limitations and Need for Innovation J Infect Dis. 2016 Aug 15; 214(Suppl 1): S14–S20.
33. Joana Castro, Daniela Machado, Nuno Cerca Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors ISME J. 2019 May; 13(5): 1306–1317.
34. Katherine Fethers, Jimmy Twin, Christopher K. Bacterial Vaginosis (BV) Candidate Bacteria: Associations with BV and Behavioural Practices in Sexually-Experienced and Inexperienced Women PLoS One. 2012;7(2).
35. Nagaraja P. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis in recurrent bacterial vaginosis. Indian J Med Microbiol. 2008;26(2):155–157.
36. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, et al. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae. BMC Infect Dis. 2006; 6:51.
37. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J. Infect. Dis. 2006;193:1478–1486.
38. Austin MN, Meyn LA, Hillier SL. Susceptibility of vaginal bacteria to metronidazole and tinidazole. Anaerobe. 2006; 12(5–6):227–230.
39. Nyirjesy Paul, Schwebke Jane R. Secnidazole: next-generation antimicrobial agent for bacterial vaginosis treatment. Future Microbiology. 2018; 13(5):507–524.
40. Schwebke JR, Morgan FG Jr, Koltun W, Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Dec; 217(6).
41. Fought BM, Reyes S.J Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. Womens Health (Larchmt). 2019 Sep; 28(9):1218-1226.
42. Gillis JC, Wiseman LR. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. Drugs. 1996 Apr;51(4):621-38.
43. Крючко Т.О., Пода О.А., Несіна І.М. Підхід до профілактики й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей з ожирінням із позиції сучасних міжнародних рекомендацій //Здоров'я дитини. – 2019. – Т. 14, № 2.
44. Сіліна Н.К., Коваль Г.М, Сіліна Т.М., Бережної В.В. Мікробіологічні аспекти дисбіозу при безплідності і невиношуванні вагітності та їхня корекція //Здоров'я жінки. – 2017. – № 10 (126). – С. 50–52.
45. Голчук О.М. Застосування поліненасичених жирних кислот омега-3 у комплексній терапії гіперандрогенних станів // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2016. – № 1.

Статья поступила в редакцию 22.07.2020