

К вопросу о диагностике и лечении рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и вагинитов в практике гинеколога

Е.А. Горбунова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, el_gorbunova@oparina4.ru

И.А. Аполихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Актуальность заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, неоспорима. Это ведущая причина обращения женщин к гинекологу. Несмотря на рутинность заболеваний, связанных с патологическими выделениями из половых путей, – бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит, смешанный вагинит – вопросы их диагностики и лечения остаются неразрешенными. В лечении вагинозов и вагинитов все чаще мы сталкиваемся с образованием биопленки и, соответственно, рефрактерным ответом на лечение или рецидивом заболевания. Как показывают исследования, рефрактерный ответ и рецидив заболевания – это разные состояния, которые требуют разных лечебных и профилактических подходов, но в обоих случаях их причиной часто становится формирование биопленки. Биопленочные вагиниты – проблема нового века. Воздействие на биопленки представляет собой нелегкую задачу при лечении бактериальных инфекций и является одной из основных причин персистенции инфекций. В настоящее время более 80% бактериальных инфекций вызваны образованием бактериальных биопленок. Благодаря биопленке возникает повышенная толерантность к противомикробным препаратам по ряду причин. В статье обсуждаются доступные методы преодоления антибиотикорезистентности при бактериальном вагинозе и вагините, возможность избежать рецидива заболевания без нанесения существенного вреда микробиоте влагалища. Отдельное внимание уделяется антисептику широкого спектра действия – деквалиния хлориду. В отличие от антибиотиков деквалиния хлорид менее токсичен для лактобацилл и не увеличивает риск развития кандидозного вульвовагинита. Он действует как на причины бактериального вагиноза, так и на флору, не связанную с бактериальным вагинозом, что делает его эффективным препаратом при аэробных и смешанных вагинитах.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, смешанный вагинит, кандидозный вульвовагинит, рецидив, рефрактерный вариант, деквалиния хлорид, биопленки, микроскопия, неспецифический вагинит

Для цитирования: Горбунова ЕА, Аполихина ИА. К вопросу о диагностике и лечении рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и вагинитов в практике гинеколога. *Медицинский совет*. 2024;18(4):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2024-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the diagnosis and treatment of refractory and recurrent vaginosis and vaginitis in the practice of a gynecologist

Elena A. Gorbunova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, el_gorbunova@oparina4.ru

Inna A. Apolikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The relevance of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract is undeniable. This is the leading reason for women to go to a gynecologist. Despite the routine nature of diseases associated with pathological secretions from the genital tract – bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, candidiasis vulvovaginitis, mixed vaginitis – the issues of their diagnosis and treatment remain unresolved. In the treatment of vaginosis and vaginitis, we are increasingly faced with the formation of biofilms and, accordingly, a refractory response to treatment or a relapse of the disease. Research shows that refractory response and relapse of the disease are different conditions that require different therapeutic and preventive approaches, but in both cases their cause is often the formation of biofilm. Biofilm vaginitis is a problem of the new century. Biofilms are a difficult task in the treatment of bacterial infections and are one of the main causes of infection persistence. Currently, more than 80% of bacterial infections are caused by the formation of bacterial biofilms. Due to the biofilm, increased tolerance to anti-

microbials is maintained for a number of reasons. The article discusses available methods of overcoming antibiotic resistance in bacterial vaginosis and vaginitis, the possibility of avoiding recurrence of the disease without causing significant harm to the vaginal microbiota. Special attention is paid to such an antiseptic as dequalinium chloride. Unlike antibiotics, dequalinium chloride is less toxic to lactobacilli and does not increase the risk of developing candidiasis vulvovaginitis. It works well both on the causes of bacterial vaginosis and on flora unrelated to bacterial vaginosis, which makes it a potentially effective drug for aerobic and mixed vaginitis.

Keywords: bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, mixed vaginitis, candidiasis vulvovaginitis, recurrent bacterial vaginosis, refractory bacterial vaginosis, dequalinium chloride, biofilms, microscopy, nonspecific vaginitis

For citation: Gorbunova EA, Apolikhina IA. On the diagnosis and treatment of refractory and recurrent vaginosis and vaginitis in the practice of a gynecologist. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(4):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-165>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Терминология и актуальность бактериального вагиноза и неспецифических вагинитов

Среди заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, наиболее распространены такие состояния, как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит и аэробный вагинит. Также серьезную проблему и при постановке диагноза, и при подборе адекватной терапии представляет собой такая причина патологических выделений, как смешанный вагинит.

Согласно терминологии, бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой вагинальный дисбиотический синдром, характеризующийся изменениями в вагинальной микрофлоре, при которых происходит сдвиг от защитных видов лактобацилл к чрезмерному увеличению количества факультативных и строго анаэробных бактерий [1], таких как виды *Gardnerella*, *Fannyhessea vaginae* (ранее известная как *Atopobium vaginae* [2], *Prevotella bivia*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Megasphaera* и др. [3]. До настоящего времени точная этиология БВ остается спорной, что препятствует значительному прогрессу в его диагностике, лечении и профилактике [4]. В отличие от БВ, вагинит – это острое воспаление слизистой влагалища, характеризующееся увеличением влагалищной секреции, при котором в большом количестве присутствуют лейкоциты, и отмечаются такие симптомы, как зуд и раздражение слизистой вульвы [5]. Соответственно, кандидозный вульвовагинит (КВВ) представляет собой воспаление влагалища и преддверия влагалища, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida* [6, 7].

Лишь в 2002 г. G. Donders et al. [5] впервые предложили термин «аэробный вагинит» (АВ) для обозначения нарушения микробиоценоза во влагалище, что характерно для БВ, но, в отличие от него, сопровождающегося воспалением, не связанным со специфическим вагинитом, а вызванным неспецифической вагинальной флорой, содержащей аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы кишечного происхождения [5, 8, 9]. Наиболее часто при АВ встречаются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом, *Escherichia coli*) и грамположительные кокки – стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*, *S. epidermidis*, *S. anginosus*), энтерококки (*Enterococcus faecalis*) и *Staphylococcus aureus* [8, 10–13]. Наиболее часто выделяемым возбудителем АВ является *E. faecalis* – около 31% [14].

Исследования с использованием секвенирования показали, что анаэробные виды, обычно связанные с БВ, такие как *G. vaginalis*, *Fannyhessea vaginae*, виды *Prevotella* и *Sneathia* также выявляются у женщин с АВ [15]. Пока неясно, носит ли наличие аэробной микрофлоры причинную, а не ассоциативную природу, поскольку некоторые авторы полагают, что АВ – это иммунологическое заболевание с влиянием на микрофлору влагалища, а не строгая бактериальная инфекция [5].

Возможно, более тяжелой формой АВ является десквамативный воспалительный вагинит (ДВ) – хроническое заболевание влагалища неизвестной этиологии и патогенеза, также сопровождающееся нарушением флоры влагалища (отсутствие лактобацилл и колонизация аэробными факультативными микроорганизмами), гнойными выделениями и диспареунией на фоне увеличения количества незрелых парабазальных эпителиальных клеток и повышения уровня pH. В отличие от АВ, этот вагинит сопровождается появлением участков эритемы на стенках влагалища и лейкореей. ДВ – диагноз исключения, когда другие признаки гнойного вагинита отсутствуют (повторные посевы на бактерии, вирусы и грибы – отрицательны) [9, 13, 16–18].

Если одновременно присутствует как минимум два этиологических агента, которые вызывают симптомы и признаки вагинита, а также вносят свой вклад в нарушение флоры влагалища, то такое состояние называется «смешанный вагинит» (СВ) [19]. Ключевыми моментами в диагностике СВ являются аномальная среда влагалища и одновременное наличие как минимум двух типов возбудителей вагинита [20]. Наиболее частый вариант СВ – это КВВ в сочетании с БВ. Другими типичными сочетаниями этиологических факторов при СВ являются *T. vaginalis* на фоне БВ, а также АВ и КВВ. Важной особенностью является то, что СВ обычно сопровождается образованием смешанных микробных биопленок [14, 20, 21].

Жалоба на патологические выделения из половых путей остается основной причиной обращения женщин к гинекологу. Процент распространения БВ и неспецифических вагинитов значительно варьирует в разных странах. Например, за рубежом БВ не является заболеванием, подлежащим регистрации ни в одной стране, но он одинаково часто встречается как у женщин в репродуктивном возрасте, так и в менопаузе, при этом паритет или отсутствие половой жизни не являются мерами, позволяющими избежать этого состояния. Распространенность БВ среди женщин

репродуктивного возраста в общей популяции, согласно систематическому обзору и метаанализу, в который вошли данные из 122 публикаций, колебалась от 23 до 29% в разных регионах [22]. Среди женщин в постменопаузе, согласно систематическому обзору и метаанализу, включившему 13 англоязычных исследований, общая распространенность БВ составила в среднем 16,9%; колебания в пределах от 2 до 57% [23]. Среди пациенток с вагинитом КВВ диагностируется в 17–39% случаев [24], а 70–75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод КВВ [25]. Точная распространенность АВ в настоящее время не установлена, его частота варьирует от 12 до 23,7% у небеременных женщин с симптомами, от 4 до 8% – во время беременности [5] и у тех, кто имеет повышенный риск заболеваний, передающихся половым путем [26]. Самая высокая частота АВ – в возрастной группе 21–30 лет (32,3%) [5]. Частота СВ варьирует от 4,44 до 35,06% [20]. В большинстве исследований сообщается, что наиболее распространенной формой СВ является ВВК плюс БВ [20]. Некоторые исследования показали, что «ДВ/АВ + БВ», «КВВ + ДВ/АВ» и «КВВ + БВ» были наиболее частыми формами СВ [20].

ПРОБЛЕМЫ В ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВАГИНИТОВ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Проблема патологических выделений из половых путей у женщин сохраняет свою актуальность по ряду причин: это касается и диагностики причины выделений, и выбора метода лечения, который бы отвечал принципам эффективности и безопасности, а также позволял избежать рецидива либо присоединения другой инфекции, например КВВ после БВ.

В диагностике, как оказалось, также не все просто. До сих пор не везде внедрена рН-метрия при гинекологическом обследовании. И даже обычная микроскопия отделяемого из влагалища, с которой, собственно, начинается путь постановки верного диагноза при обращении по поводу патологических выделений из влагалища, имеет много противоречий. Об этом велась дискуссия на II Всероссийском конгрессе с международным участием по медицинской микробиологии и инфектологии, проходившем с 29 февраля по 1 марта 2024 г., где состоялось «Совещание экспертов: мастер-класс по микроскопии». Обсуждение проблемы по определению локусов для забора материала, способов окраски, описанию микроскопии отделяемого влагалища/шейки матки/уретры, оформлению заключения показало необходимость стандартизации подходов к отбору биоматериалов, окрашиванию препаратов и выдаче заключений, в связи с чем нами и коллегами со стороны ФГБУ «НИМЦ АГП им. В.И. Кулакова» были внесены следующие предложения:

Выполнять забор биоматериала из нескольких локусов (кроме «V») и проводить его только по определенным показаниям (к сожалению, в приказе МЗ №1130 от 20.10.2020 рекомендуется «бактериоскопическое исследование мазков» обязательно из 3 локусов – уретра, цервикальный канал и влагалище).

Описать подробно условия сбора биоматериала для проведения микроскопии: на преаналитическом этапе клинических лабораторных исследований необходимо информировать пациента о правилах сбора биологического материала; инструктировать персонал, участвующий во взятии образцов биологических материалов у пациентов, об особенностях процедур взятия различных материалов. Нельзя брать мазок во время менструации, в течение 48 ч после полового контакта, после проведения трансвагинального УЗИ, при введении накануне спермицидов, лубрикантов, лекарственных препаратов в виде кремов, мазей, суппозиторий, вагинальных таблеток (за последние 48–72 ч), использовании накануне средств интимной гигиены, в т. ч. эмоленов (не менее 24 ч), проведении спринцеваний.

Пересмотреть Номенклатуру медицинских услуг (Приказ 804н от 13 октября 2017 г. с изменениями и дополнениями от 16 апреля 2019 г., 5 марта, 24 сентября 2020 г.) в отношении проводимой микроскопии вагинального отделяемого для диагностики вагинитов различной этиологии или бактериального вагиноза.

Микроскопию отделяемого из влагалища осуществлять по 2 стеклам, взятым из одного локуса (например, стенка влагалища), но с разными окрасками: одно окрашивать по Граму, другое – по Романовскому – Гимзе (метиленовым синим).

Разработать унифицированные бланки направления и выдачи результата микроскопии (иные, чем в Приказе 1130н и Клинических рекомендациях по нормальной беременности) с указанием референсных значений.

При выдаче результата описывать морфологию бактериальных клеток с грампринадлежностью.

Установить короткие сроки получения ответа клиницистом от лабораторной службы по результатам исследования.

С целью более широкого обсуждения вопросов по микроскопии в акушерстве, гинекологии и андрологии повторную дискуссию по данной проблеме планируется провести на XVII Региональном научно-образовательном форуме и Пленуме Правления РОАГ «Мать и дитя» 26–28 июня 2024 г. в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВА И РЕФРАКТЕРНОСТИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВАГИНИТАХ

Схожим для БВ и неспецифических вагинитов также является проблема рецидива и рефрактерности. До 20% случаев КВВ носит рецидивирующий характер [24, 25]. При этом сохраняется разночтение относительно определения рецидива. Критерии рецидивирующего КВВ определены в руководствах непоследовательно и произвольно [7]. Например, в США рецидивирующий КВВ определяется как три или более эпизодов симптоматического КВВ менее чем за один год [27]. В европейских рекомендациях для этого диагноза необходимы четыре или более симптоматических эпизода КВВ в год [28–30].

К большому сожалению, мы часто сталкиваемся с тем, что пациентки получают лечение по поводу «лейкоцитов

в мазке», при этом не учитывается состав флоры, клинические симптомы, не проводится дополнительная диагностика, включая ПЦР-диагностику и/или бактериологическое исследование. И, как правило, т. к. причина «лейкоцитов в мазке» не всегда понятна врачу, для лечения назначаются препараты, которые содержат несколько фармакологических субстанций, с антибактериальным, антифунгицидным и противовоспалительным эффектом. Увы, часто подобное лечение заканчивается либо рецидивом вагинита/вагиноза, либо новым состоянием, обуславливающим патологические выделения (чаще БВ или КБВ), либо переходит в хроническое заболевание с соответствующими последствиями. Развитие рецидива или хронизация процесса довольно часто наблюдается у пациенток, страдающих от генитоуринарного синдрома в менопаузе (ГУМС), и таких его проявлений, как вульвовагинальная атрофия (ВВА) и инфекции мочевыводящих путей (ИМП), когда в лечении не учитывается необходимость устранить первопричину развития БВ, АВ или ДВ – восполнить дефицит эстрогенов на локальном уровне и восстановить пул лактобацилл. Известно, что одним из факторов, способствующих развитию БВ, является гипоестрогения, которая снижает количество гликогена в клетках вагинального эпителия, необходимого для роста лактобацилл. В этом отношении менопауза является благоприятным периодом для дисбактериоза влагалища и, следовательно, для БВ [31]. Эстроген играет роль в поддержании среды с низким pH во влагалище, поэтому женщины в постменопаузе более склонны к развитию ИМП, чем молодые женщины. Не стоит забывать про антиэстрогенное действие курения. Исследование, сравнивающее курящих и некурящих женщин, выявило снижение количества лактобацилл и показало, что женщины с дисбактериозом влагалища (IV класс Равеля) в 25 раз чаще курят, чем женщины с эубиозом влагалища (I класс Равеля) [32].

Несмотря на то что уровень излечения БВ в течение 30 дней приближается к 80% у женщин, принимавших метронидазол перорально в течение 7 дней, рецидив в течение 12 мес. является обычным явлением [4]. Причин рецидива несколько: устойчивость *L. iners* и некоторых штаммов *G. vaginalis* к имидазолам (либо резистентность, либо неэффективность антибиотиков по отношению к бактериальным биопленкам) и низкая чувствительность *A. vaginae* к имидазолам [32]. Признанным фактором дисбаланса микробиоты в целом и микробиоты влагалища в частности, а также ведущей причиной нарушения вагинальной микробиоты является антибиотикотерапия. Устойчивость к противомикробным препаратам в последние десятилетия является глобальной проблемой. Нередко пациенты сами себе назначают лечение, т. к. препараты находятся в безрецептурном доступе, что также приводит к некачественной терапии и к развитию устойчивой к препаратам биопленочной инфекции. В случае с БВ все чаще сообщается о некоторой устойчивости к широко используемым противомикробным препаратам [33]. При БВ на вагинальных эпителиальных клетках формируется полимикробная биопленка, содержащая *G. vaginalis* и другие бактерии, ассоциированные

с БВ, обеспечивая неприступное для антибиотиков убежище для защиты патологического сообщества микроорганизмов [33]. Впервые актуальность микробных биопленок при БВ и вагините была обозначена в 2005 г. Swidsinski et al. в исследовании флуоресцентной гибридизации *in situ*, когда авторы показали, что у женщин присутствует полимикробная биопленка, состоящая в основном из *Gardnerella spp.*, где также был обнаружен *Fannyhessea vaginae* [34]. Эти же авторы подтвердили свои первые наблюдения, продемонстрировав наличие полимикробной биопленки у половины пациенток с диагнозом БВ [35]. Затем и другими авторами было подтверждено присутствие *Gardnerella* и *F. vaginae* в биопленке [36].

Проблема рецидива из-за образования биопленки является не только проблемой БВ, но и КБВ, АВ, СВ. Последний обычно сопровождается образованием смешанных биопленок. Изучение полимикробных взаимодействий и смешанных биопленок даст новую идею для понимания патогенеза СВ [20]. Известно, что устойчивость бактерий в биопленках к антибиотикам в 10–1000 раз выше, чем у планктонных бактерий [37]. Биопленки содержат множество различных патогенных бактериальных тканевых сообществ [38], обеспечивают превосходную и стабильную среду, которая предотвращает попадание иммунных клеток и антибиотиков в сообщество бактериальных биопленок, одновременно защищая бактериальные микроорганизмы от воздействия pH крови, осмотического давления и дефицита питательных веществ. При таких условиях бактерии могут общаться друг с другом и сосуществовать даже в неблагоприятных условиях. Сообщества биопленок производят антибактериальные целевые мутации и белки, нейтрализующие лекарственные вещества. Кроме того, в биопленках существует особый тип фенотипа бактериальных клеток – персистентные клетки, способные выживать под действием системы иммунной защиты и антибиотиков [31]. Из-за фенотипического разнообразия бактериальных биопленок содержание антимикробных препаратов, попадающих в биопленки, снижается, а микроокружение внутри биопленок изменяется, вызывая механизм устойчивости биопленок к антибиотикам [39], что затрудняет их разрушение. Генетические мутации также могут привести к устойчивости бактерий к противомикробным препаратам. В результате всех перечисленных факторов влияние антибиотиков, обычно используемых в клинической практике, на бактериальные биопленки часто является недостаточным.

Наиболее распространенной бактерией, вызывающей инфекции мочевыводящих путей у взрослых женщин, является *Escherichia coli*. Ее уропатогенные штаммы могут уклоняться от иммунного ответа организма, стимулируя провоспалительную реакцию или скрывая иммуногенный бактериальный компонент. Бактериальные биопленки могут играть ключевую роль в поддержании устойчивости таких штаммов в мочевом пузыре и влагалище, что является причиной развития ИМП и АВ. Большинство штаммов *E. coli* обладают способностью образовывать бактериальные биопленки при ИМП [40], АВ [41] и вызывать инфекции мочевого пузыря [42].

В отношении БВ необходимо различать рецидивирующий БВ и рефрактерный БВ, т. к. эти состояния требуют разные подходы к лечению для достижения терапевтического эффекта.

Рефрактерный ответ отличается от рецидива тем, что основные возбудители не элиминируются, а сохраняются в больших количествах. Назначение пробиотиков перорально или интравагинально в этой ситуации не рекомендуется [13, 43]. К сожалению, рандомизированные контролируемые исследования с участием женщин с рефрактерным БВ еще не проводились. J.M. Bohbot et al. при рефрактерном БВ предлагают 4 возможных варианта терапии: 1) заменить класс терапевтического препарата (например, перейти с 5-нитроимидазола на клиндамицин или антисептики); 2) изменить способ лечения (т. е. с перорального лечения перейти на вагинальное или наоборот); 3) перейти на более высокие интравагинальные дозы 5-нитроимидазола; 4) комбинировать пероральный прием 5-нитроимидазола в течение 7 дней и ежедневное интравагинальное введение (табл.) антисептика [32].

В отличие от рефрактерного БВ, при лечении *рецидива БВ* следует учесть обратимые факторы. Причиной рецидива может стать повторное инфицирование от полового партнера. На сегодняшний день женщинам с диагнозом рецидивирующего БВ рекомендуется обязательное и постоянное использование презервативов как минимум 3–4 мес. после лечения с целью предотвращения повторного заражения от партнера, урогенитальный тракт которого может быть колонизирован бактериями, ассоциированными с БВ [44]. Предполагается, что бактерии, ассоциированные с БВ, находящиеся в мужской уретре или под крайней плотью, могут со временем элиминироваться при отсутствии повторного инфицирования со стороны полового партнера-женщины. По данным ряда исследований, параллельное лечение партнера женщин с БВ не доказало эффекта в профилактике рецидива БВ [45].

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВАГИНИТОВ ВАГИНАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ДЕКВАЛИНИЯ ХЛОРИДА

Как с рефрактерным БВ или вагинитом, так и с их рецидивами неизменно поднимается вопрос о подборе метода, позволяющего разрушить биопленку и сделать микроорганизм, находящийся под защитой биопленки, уязвимым. Нужен поиск новых альтернативных стратегий лечения, которые могут включать в себя использование пробиотиков (вплоть до перспективы трансплантации

вагинальной микробиоты как абсолютно новой стратегии в гинекологической практике [46]), пребиотиков, бактериофагов, препаратов, направленных на снижение уровня pH влагалища, активированной глицирризиновой кислоты [47], антисептиков, физических методов (кавитационный ультразвук). Антисептики наиболее эффективны, безопасны, доступны и универсальны для применения при разных причинах патологических выделений из влагалища, за исключением специфических. В течение нескольких лет против вагинальных инфекций тестировались такие соединения, как хлоргексидин [48], деквалиния хлорид [49], октенидин [50], полигексаметиленбигуанид [51], повидон-йод [52]. Они имеют широкий спектр действия и обычно действуют путем разрушения биопленки, при этом пока что имеется мало доказательств антимикробной резистентности к ним.

Деквалиния хлорид является одним из антисептиков, который продемонстрировал высокую эффективность при лечении БВ [13]. Этот местный антисептик обладает широким спектром действия, который охватывает *G. vaginalis* и *Fannyhessea vaginalis*, выявляемые при БВ. Также большим преимуществом является возможность его применения как у беременных (во все сроки беременности), так и у кормящих женщин. Недавнее исследование показало способность деквалиния хлорида разрушать биопленки гарднереллы, а также снижать метаболизм и биомассу биопленок гарднереллы [53]. E.R. Weissenbacher et al. в рандомизированном клиническом исследовании сравнили лечение БВ с использованием деквалиния хлорида (вагинальные таблетки по 10 мг) и вагинального крема клиндамицина (2%). Они показали, что оба метода лечения имели одинаковую эффективность [54]. Европейские рекомендации, опубликованные в 2018 г. [31], так же как и рекомендации Международного общества по вульвовагинальным болезням ISSVD 2023 г., в качестве альтернативного терапевтического решения при лечении БВ предлагают использовать деквалиния хлорид по 1 вагинальной таблетке по 10 мг каждый вечер в течение 6 дней [13]. После лечения 573 пациенток с диагнозом «БВ» деквалиния хлоридом (вагинальная таблетка по 10 мг) в течение 6 дней около 85% из них сообщили об облегчении симптомов [55]. В отечественной гинекологической практике недавно было предложено применять в процессе лечения биопленочного БВ такой антисептик, как Флуомизин [56]. По результатам проведенного исследования А.М. Савичевой и соавт. при двухэтапном лечении БВ с применением антисептика деквалиния хлорида и вагинального пробиотика Гинофлор Э была показана высокая эффективность такой схемы лечения [56]. В течение

● **Таблица.** Лечение бактериального вагиноза в соответствии с европейскими гайдлайнами 2018 г. [32]

● **Table.** Treatment of bacterial vaginosis in accordance with European guidelines 2018 [32]

Препарат	Способ применения	Дозировка	Продолжительность лечения
Метронидазол	Перорально	500 мг два раза в день	7 дней
Секнидазол	Перорально	2 г	1 раз в день
Клиндамицин	2%-ный вагинальный крем	Применение один раз в день	7 дней
Деквалиния хлорид	Вагинально	10 мг вагинальная таблетка	6 дней

6 мес. наблюдения рецидивов БВ не отмечено ни в одном случае, сохранялся физиологический микробиоценоз влагалища более чем у 70% женщин [56]. При видовой идентификации лактобацилл было отмечено, что вид *Lactobacillus crispatus*, вырабатывающий перекись водорода и молочную кислоту и характеризующий стабильность вагинального микробиоценоза, сразу после лечения является в 4 раза чаще, чем до лечения, и частота его обнаружения стабильна в течение 6 мес.

При лечении АВ данный антисептик также показал свою универсальность и эффективность [57]. Два исследования [49, 57] показали, что интравагинальное применение деквалиния хлорида хорошо переносилось и приводило к явному уменьшению клинических симптомов АВ, уменьшению количества соответствующих факультативно-патогенных микроорганизмов. V. Della Casa et al. продемонстрировали противомикробную активность деквалиния хлорида *in vitro* против различных патогенов, вызывающих вагинальные инфекции, включая аэробные бактерии, такие как *Escherichia coli*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* [58]. Petersen et al. включили в свое клиническое исследование 73 женщины с диагнозом "Fluor vaginalis", у которых присутствовали признаки и симптомы вагинита и нарушение микрофлоры влагалища, а БВ, КВВ и инфекция *T. vaginalis* были исключены [59]. Общая оценка симптомов у этих женщин с АВ-подобным вагинитом снизилась на фоне терапии деквалиния хлоридом с $5,0 \pm 1,9$ при поступлении до $1,9 \pm 1,5$ и $1,3 \pm 1,3$ при последующих визитах соответственно. Процент женщин с более чем 10 лейкоцитами в поле зрения при микроскопии снизился в группе деквалиния хлорида с 42,2% при поступлении до 9,3% и 8,6% при контрольных визитах через 2 и 4 нед. соответственно. Также лечение деквалиния хлоридом привело к снижению титра культур стрептококков, энтерококков и *Escherichia coli* на 36, 49 и 73% соответственно. Другие клинические исследования также сообщили о высокой клинической эффективности деквалиния хлорида при лечении АВ [13].

Смешанный вагинит представляет собой трудную терапевтическую проблему в первую очередь из-за риска полипрагмазии, поэтому во многих странах запрещены комбинированные противомикробные препараты для лечения вагинита. Стандартное лечение смешанного вагинита еще не разработано [20]. Учитывая высокий процент сочетания БВ и АВ и схожесть их клинических проявлений, а также факт, что АВ категорически нельзя лечить метронидазолом [13], при СВ нежелательно применять комбинированные противомикробные препараты, поскольку многие из них как раз содержат производные 5-нитроимидазола, поэтому в случае подозрения на АВ или СВ назначение деквалиния хлорида до получения результатов лабораторных методов исследования позволит начать терапию и не нанести существенного вреда пациенту. Более того, имеются новые научные данные (США, 2023), что деквалиния хлорид усиливает чувствительность бактерий к антибиотикам [60]. Поэтому на современном этапе деквалиния хлорид рассматривается в мире не только «вместо антибиотиков» (как альтернатива антибиотикам),

но и «совместно с антибиотиками». Кроме того, деквалиния хлорид, показал себя потенциальным прототипом для разработки противогрибковых средств, в т. ч. против *Candida auris* [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом влагалища и шейки матки представляет собой сложную экосистему, содержащую различные микробы в разных соотношениях. Большинство вагинитов и БВ диагностируются эмпирически без объективных данных. Более того, например, симптомы СВ могут быть неспецифическими и варьировать в зависимости от пациента, что также часто приводит к ошибочному диагнозу. Почти все бактерии способны образовывать биопленки, которые могут состоять из одного микроорганизма или смеси бактерий, грибов, архей, простейших и дрожжей. В настоящее время более 80% бактериальных инфекций вызваны образованием бактериальных биопленок. Бактериальные биопленки высокоструктурированы, функциональны, специфичны и скоординированы. Бактериальные биопленки могут вызывать серьезные инфекции, такие как инфекции с множественной лекарственной устойчивостью, устойчивостью широкого спектра действия и полной лекарственной устойчивостью. Биопленки являются одной из основных причин персистенции инфекций. Таким образом, раннее выявление и поиск новых и альтернативных методов лечения имеют важное значение для лечения инфекций, связанных с биопленками.

В настоящее время методы обнаружения и лечения инфекций, связанных с биопленками, являются недостаточными и остаются серьезной проблемой. Частота рецидивов БВ и неспецифических вагинитов при традиционных методах лечения также может быть объяснена тем, что эти методы лечения не принимают во внимание дисбактериоз влагалища, а также не включают препараты, минимально действующие на лактобациллы, поэтому часто стоит выбор назначения препарата, который бы не нанес вреда и показал эффективность при лечении. Деквалиния хлорид – это часто используемый антисептик широкого спектра действия с доказанным эффектом разрушения биопленок. Его можно комбинировать с антибиотиками, чтобы повысить роль противомикробных препаратов в предотвращении образования бактериальных биопленок и разрушении зрелых биопленок. Возможно, использование данной стратегии позволит улучшить антибиопленочный эффект и уменьшить дозировку антибактериальных и антифунгицидных средств, снизить неэффективность терапии. Тем не менее необходимы дальнейшие клинические наблюдения, чтобы разработать комплексную терапевтическую схему рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и неспецифических вагинитов, позволяющую контролировать и элиминировать патогенную флору, сохранять физиологический уровень лактобацилл.



Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2024
Принята в печать / Accepted 06.03.2024

Список литературы / References

- Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0083722. <https://doi.org/10.1128/jcm.00837-22>.
- Ракматулаева ММ. Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):156–170. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10>.
- Rakhmatullaeva MM. The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):156–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10>.
- Воропаева НМ, Белькова НЛ, Немченко УМ, Григорова ЕВ, Данусевич ИН. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):17–30. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.2>.
- Voropaeva NM, Belkova NL, Nemchenko JM, Grigorova EV, Danusevich IN. Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical and diagnostic significance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):17–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.2>.
- Muzny CA, Sobel JD. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians. *Int J Womens Health*. 2023;15:1317–1325. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S383333>.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
- Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. <https://doi.org/10.3390/jof6010027>.
- Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339–e347. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8).
- Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Polkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I et al. Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):97. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010097>.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 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*. 2018;29(13):1258–1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
- Jahic M. Aerobic Vaginitis Caused by Enterococcus Faecalis – Clinical Features and Treatment. *Mater Sociomed*. 2022;34(4):291–295. <https://doi.org/10.5455/msm.2022.34.291-295>.
- Jahic M, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A, Jahic E. Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med Arch*. 2013;67(2):94–96. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.94-96>.
- Sangeetha KT, Golia S, Vasudha C L. A study of aerobic bacterial pathogens associated with vaginitis in reproductive age group women (15–45 years) and their sensitivity pattern. *Int J Res Med Sci*. 2017;3(9):2268–2273. Available at: <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/1705>.
- Vieira-Baptista P, Grinceviciene Š, Oliveira C, Fonseca-Moutinho J, Cherey F, Stockdale CK. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(2):172–180. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000595>.
- Wang C, Fan A, Li H, Yan Y, Qi W, Wang Y et al. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(4):114981. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114981>.
- Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Vieira-Baptista P. The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26(1):79–84. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000644>.
- Зильберберг НВ, Грекова ЮН, Левчик НК, Евстигнеева НП, Воронова ОА, Герасимова НА. Принципы терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, у женщин репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(6):19–25. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2018/tom-17-nomer-6/34646>.
- Zilberberg NV, Grekova YuN, Levchik NK, Evstigneeva NP, Voronova OA, Gerasimova NA. Principles of therapy of bacterial vaginosis associated with *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in women of reproductive age. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(6):19–25. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2018/tom-17-nomer-6/34646>.
- Murphy R. Desquamative inflammatory vaginitis. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):47–49. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04006.x>.
- Reichman O, Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1042–1050. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.003>.
- Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygas SE. Mixed vaginitis—more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(2):104–108. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0325-5>.
- Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.
- Eleutério J Jr, Campaner AB, de Carvalho NS. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: Proposal for a new algorithm. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1040072. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1040072>.
- Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304–311. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
- Stewart LL, Vodstrcil LA, Coombe J, Bradshaw CS, Hocking JS. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2022;19(1):17–26. <https://doi.org/10.1071/SH21083>.
- Paavonen JA, Brunham RC. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1229–1230. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003857>.
- Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines. *J Miss State Med Assoc*. 2015;56(12):372–375. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975162>.
- Pacha-Herrera D, Vasco G, Cruz-Betancourt C, Galarza JM, Barragán V, Machado A. Vaginal Microbiota Evaluation and Lactobacilli Quantification by qPCR in Pregnant and Non-pregnant Women: A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:303. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00303>.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004a1>.
- Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583–602. <https://doi.org/10.1111/myc.13248>.
- McKloud E, Delaney C, Sherry L, Kean R, Williams S, Metcalfe R et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2012;64(6):1–9.
- Donders G, Sziller IO, Paavonen J, Hay P, de Seta F, Bohbot JM et al. Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:934353. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.934353>.
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>.
- Bohbot JM, Bami G, Goubard A, Harvey T. Ten questions about bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48(9):693–702. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.05.003>.
- Muzny CA, Sobel JD. The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):500. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040500>.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5):1013–1023. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2>.
- Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>.
- Hardy L, Jespers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect*. 2016;92(7):487–491. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052475>.
- Ning X, Seo W, Lee S, Takemiya K, Rafi M, Feng X et al. PET imaging of bacterial infections with fluorine-18-labeled maltohexaose. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(51):14096–14101. <https://doi.org/10.1002/anie.201408533>.
- Liu Y, Long S, Wang H, Wang Y. Biofilm therapy for chronic wounds. *Int Wound J*. 2024;21(2):e14667. <https://doi.org/10.1111/iwj.14667>.
- Sharma D, Misra L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:76. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3>.
- Singh N, Mishra S, Mondal A, Sharma D, Jain N, Aseri GK. Potential of desert medicinal plants for combating resistant biofilms in urinary tract infections. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(9):5568–5582. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03950-4>.
- Arroyo-Moreno S, Cummings M, Corcoran DB, Coffey A, McCarthy RR. Identification and characterization of novel endolysins targeting *Gardnerella vaginalis* biofilms to treat bacterial vaginosis. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022;8(1):29. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00285-0>.
- Mirzaei R, Mohammadzadeh R, Alikhani MY, Shokri Moghadam M, Karampoor S, Kazemi S et al. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices. *IUBMB Life*. 2020;72(7):1271–1285. <https://doi.org/10.1002/iub.2266>.
- Muzny CA, Balkus J, Mitchell C, Sobel JD, Workowski K, Marrazzo J et al. Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention

- Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):144–151. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac021>.
44. Kadam S, Shai S, Shahane A, Kaushik KS. Recent Advances in Non-Conventional Antimicrobial Approaches for Chronic Wound Biofilms: Have We Found the "Chink in the Armor"? *Biomedicine*. 2019;7(2):35. <https://doi.org/10.3390/biomedicine7020035>.
 45. Schwabke JR, Lensing SY, Lee J, Muzny CA, Pontius A, Woznicki N et al. Treatment of male sexual partners of women with bacterial vaginosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e672–e679. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1903>.
 46. Кира ЕФ, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Халтурина ЮВ. Трансплантация вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология*. 2023;(10):39–46. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.142>.
 47. Кира ЕФ, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Халтурина ЮВ. Vaginal microbiota transplantation. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(10):39–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.142>.
 47. Шалено КВ, Спасибова ЕВ, Будиловская ОВ, Крысанова АА, Хуснутдинова ТА, Чеберя АС и др. Оценка действия препарата «Эпиген Интим» на бактериальные пленки, сформированные вагинальными микроорганизмами *in vitro*. *Акушерство и гинекология*. 2024;(2):125–133. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.30>.
 48. Shalepo KV, Spasibova EV, Budilovskaya OV, Krysanova AA, Khusnutdinova TA, Cheberya AS et al. Evaluation of the effect of the drug "Epigen Intima" on bacterial films formed by vaginal microorganisms *in vitro*. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(2):125–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.30>.
 48. Mirzaeei S, Zangeneh M, Veisi F, Parsa S, Hematti M. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life*. 2021;14(2):250–256. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0160>.
 49. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):469–484. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3914-8>.
 50. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraeten H. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):605–609. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3484-1>.
 51. Koban I, Bender CP, Assadian O, Kramer A, Hübner NO. Clinical use of the antiseptic polihexanide for genital tract infections. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):298–304. <https://doi.org/10.1159/000340063>.
 52. Wewalka G, Stary A, Bosse B, Duerr HE, Reimer K. Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis. *Dermatology*. 2002;204(1):79–85. <https://doi.org/10.1159/000057731>.
 53. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella spp.* Biofilms. *Pathogens*. 2021;10(3):261. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030261>.
 54. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaška M, Špaček J. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000332398>.
 55. Antoni Vives J, Cancelo MJ, Losada MA, Doménech A. Dequalinium chloride use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: an observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(1):103–109. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1867966>.
 56. Савичева АМ, Крысанова АА, Шалено КВ, Спасибова ЕВ, Будиловская ОВ, Хуснутдинова ТА и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* в диагностике бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2023;(12):68–77. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.129>.
 57. Savicheva AM, Krysanova AA, Shalepo KV, Spasibova EV, Budilovskaya OV, Khusnutdinova TA et al. Application of the *in situ* fluorescent hybridization method in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(12):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.129>.
 57. Аполихина ИА, Горбунова ЕА. Аэробный вагинит. *Акушерство и гинекология*. 2022;(3 Прил.):32–36. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/AEROBNIY-VAGINIT-2.html>.
 58. Apolikhina IA, Gorbunova EA. Aerobic vaginitis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(3 Suppl.):32–36. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/AEROBNIY-VAGINIT-2.html>.
 58. Della Casa V, Noll H, Gonser S, Grob P, Graf F, Pohlig G. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(9):699–705. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299954>.
 59. Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P, Spitzbart H, Weise W, Wolff F et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(9):706–715. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299955>.
 60. Zhai Y, Pribis JP, Dooling SW, Garcia-Villada L, Minnick PJ, Xia J et al. Drugging evolution of antibiotic resistance at a regulatory network hub. *Sci Adv*. 2023;9(25):eadg0188. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg0188>.
 61. de Oliveira HC, Castelli RF, Alves LR, Nosanchuk JD, Salama EA, Seleem M, Rodrigues ML. Identification of four compounds from the Pharmakon library with antifungal activity against *Candida auris* and species of *Cryptococcus*. *Med Mycol*. 2022;60(6):myac033. <https://doi.org/10.1093/mmy/myac033>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина

Написание текста – Е.А. Горбунова

Сбор и обработка материала – Е.А. Горбунова

Обзор литературы – Е.А. Горбунова

Редактирование – И.А. Аполихина

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Gorbunova, Inna A. Apolikhina

Text development – Elena A. Gorbunova

Collection and processing of material – Elena A. Gorbunova

Literature review – Elena A. Gorbunova

Editing – Inna A. Apolikhina

Информация об авторах:

Горбунова Елена Алексеевна, врач – акушер-гинеколог, научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; el_gorbunova@oparina4.ru
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; apolikhina@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Gorbunova, Obstetrician-Gynecologist, Research Officer of the Department of Aesthetic gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; el_gorbunova@oparina4.ru
Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; apolikhina@inbox.ru