

*На правах рукописи*



**Росоловская Ксения Антоновна**

**Оптимизация терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного  
возраста**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Трифонова Наталья Сяитовна

**Официальные оппоненты:**

**Балан Вера Ефимовна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра акушерства и гинекологии, профессор

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии Института хирургии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» марта 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Среди многочисленных патологических состояний в акушерстве и гинекологии особое место занимает бактериальный вагиноз (далее – БВ), на долю которого приходится от 16 до 65% всех вульвовагинальных инфекций (Радзинский В.Е. и соавт., 2021). Общемировая распространенность данного диагноза среди женщин репродуктивного возраста достигает 23-29%, что исчисляется десятками миллионов случаев (Javed A. et al., 2019). Несмотря на отсутствие существенного влияния на здоровье женщины, БВ ассоциирован с повышенным риском развития ряда серьезных осложнений (Летяева О.И., 2019, Tabatabatei N. et al., 2019, Тевлин К.П. и соавт., 2022).

Результаты многолетнего изучения проблемы БВ не позволяют в полной мере объяснить его этиологические и патогенетические особенности. Об этом свидетельствует высокий уровень рецидивирующего течения БВ, достигающий 75-80% в течение 8 месяцев последующего наблюдения (Новикова С.В. и соавт., 2018). Одной из основных причин рецидивов БВ является способность микроорганизмов существовать в условиях полимикробных биопленок (Ильина Т.С. и соавт., 2021, Shvartsman E. et al., 2023). О присутствии биопленок во влагалище у женщин с бактериальным вагинозом впервые упомянули в своей работе группа авторов во главе с А. Swidsinski (2005). Под биопленками принято считать сообщества родственных или неродственных микроорганизмов, ограниченных внеклеточным матриксом (Хрянин А.А. и соавт., 2020). Известно, что количество бактерий в биопленках может составлять до  $10^{11}$  КОЕ/мл (Пестрикова Т.Ю. и соавт., 2018). Основным компонентом биопленок является внеклеточный матрикс, в составе которого доминируют полисахариды (в том числе гиалуроновая кислота), доля которых достигает 40 - 95% биомассы биопленки (Хрянин А.А. и соавт., 2020, Flemming H.C. et al., 2010).

Биопленки значительно увеличивают устойчивость микроорганизмов к воздействию агрессивных факторов (Хрянин А.А. и соавт., 2020, Брагина Е.Е. и соавт., 2023). Для достижения бактериостатического и бактерицидного эффекта антибактериальных препаратов в условиях биопленок необходимы их концентрации тысячекратно превышающих минимальные ингибирующие концентрации (Rather M.A. et al., 2021). Таким образом, в условиях сформированных биопленок возможности антимикробной терапии ограничены, что приводит к снижению результативности лечения и росту уровня рецидивов (Coudray M.S. et al., 2020, Шалепо К.В. и соавт., 2016). Подобная резистентность к агрессивному воздействию обеспечивается подавленной метаболической активностью бактерий в структуре биопленок, а также внеклеточным матриксом, который ограничивает диффузию антимикробных препаратов вглубь биопленок (Khan J. et al., 2021, Simões M. et al., 2009).

### **Степень разработанности темы исследования**

Исследования последних лет убедительно показывают, что биопленочную форму БВ возможно выявить у 90% пациенток (Новикова С.В. и соавт., 2018, Пестрикова Т.Ю. и соавт., 2018). Тем не менее, эффективные способы терапевтического воздействия на биопленки не разработаны. Одним из направлений воздействия на биопленки может рассматриваться применение препаратов с ферментативной активностью, в частности бовгиалуронидазы азоксимера, действие которого направлено на внеклеточный матрикс. В исследовании Е.Ю. Тризиной и соавт. (2020) показано, что применение лиофилизата бовгиалуронидазы азоксимера в условиях *in vitro* снижает биомассу матрикса биопленок, сформированных *E. coli*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*. Вместе с тем, в исследовании Е.Е. Брагиной и соавт. (2023) доказана эффективность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении бактериальных биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий в эякуляте пациентов с хроническим простатитом. Целесообразность применения бовгиалуронидазы азоксимера в ситуации рецидивирующего БВ не изучена и является актуальной задачей, направленной на повышение эффективности лечения и снижение частоты рецидивов БВ.

Диагностика биопленок возможна только с помощью специальных методов визуализации, в частности благодаря методу трансмиссионной электронной микроскопии (далее – ТЭМ). Благодаря высокой разрешающей способности (до 0,1 нм) метод позволяет оценить не только морфологию микроорганизмов и их сообществ, но и идентифицировать внеклеточный матрикс (Grin I. et al, 2011). Тем не менее, ТЭМ не относится к доступным в рутинной клинической практике методам исследования, что делает актуальной применение уже известных лабораторных методов для выявления и мониторинга пациенток с биопленочной формой рецидивирующего БВ. Наиболее подходящим инструментом для решения данной задачи является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Данный метод обладает многочисленными преимуществами: короткий срок выполнения, высокие показатели производительности, чувствительности, специфичности и достоверности анализа, точная количественная идентификация микроорганизмов генитального тракта, в том числе труднокультивируемых бактерий, а также простота интерпретации полученных результатов (Mitchell С.М., 2024, Уруймагова А.Т. и соавт., 2021, Сальникова Е.А. и соавт., 2017, Назарова В.В. и соавт., 2016).

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель:**

Улучшить результаты лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.

**Задачи:**

1. Изучить клинические и патогенетические особенности бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома на современном этапе.
2. Сравнить состав микробиома влагалища у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением бактериального вагиноза в зависимости от наличия или отсутствия биопленок генитального тракта.
3. Сравнить эффективность комбинированной схемы лечения бактериального вагиноза, включающей применение бовгиалуронидазы азоксимера и метронидазола, по сравнению с монотерапией метронидазолом у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома.
4. Оценить антирецидивный потенциал комбинированной схемы лечения бактериального вагиноза, включающей применение бовгиалуронидазы азоксимера и метронидазола, по сравнению с монотерапией метронидазолом у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома
5. Оценить микробиологический профиль биопленок генитального тракта у пациенток репродуктивного возраста после лечения рецидивирующего бактериального вагиноза.

**Научная новизна**

В рамках диссертационной работы впервые разработана схема лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома, заключающаяся в добавлении препарата с ферментативной активностью – бовгиалуронидазы азоксимера – к стандартной антимикробной терапии метронидазолом. Данная комбинированная схема лечения повышает клинико-лабораторную эффективность терапии, снижает частоту рецидивов в течение 6 месяцев наблюдения и увеличивает безрецидивный период.

По теме исследования подано заявление № 2025115150 от 03.06.2025 о государственной регистрации изобретения и выдачи патента на изобретение: «Способ лечения и профилактики бактериального вагиноза».

Изучен микробный состав влагалища у женщин репродуктивного возраста при биопленочной форме рецидивирующего бактериального вагиноза методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и определены молекулярно-генетические маркеры персистирующих биопленок генитального тракта после лечения, что позволяет выделять группу пациенток, нуждающихся в более тщательном посттерапевтическом наблюдении.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты исследования расширили представление о патогенетической роли и микробном составе биопленок генитального тракта у женщин репродуктивного возраста с

рецидивирующим течением бактериального вагиноза и подтвердили связь между наличием биопленок генитального тракта и неэффективностью терапии, а также рецидивом бактериального вагиноза.

Обоснована целесообразность назначения женщинам с рецидивирующим течением бактериального вагиноза комбинированной схемы лечения, включающей применение препарата с ферментативной активностью (бовгиалуронидазы азоксимер) совместно со стандартной антимикробной терапией метронидазолом. Данный способ терапии позволяет улучшить результаты лечения, снизить частоту рецидивов бактериального вагиноза в течение 6 месяцев наблюдения и увеличить период ремиссии.

Доказано, что микробный состав влагалища у пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим течением бактериального вагиноза при верифицированных биопленках генитального тракта значительно отличается от микробиома женщин с рецидивирующим течением бактериального вагиноза без биопленок. Выявление после терапии молекулярно-генетических маркеров персистирующих биопленок генитального тракта с помощью метода ПЦР в режиме реального времени исключает необходимость рутинного выполнения трансмиссионной электронной микроскопии и позволяет формировать группу пациенток высокого риска развития рецидива бактериального вагиноза, нуждающихся в более тщательном посттерапевтическом наблюдении.

### **Методология и методы исследования**

В рамках диссертационной работы проведено открытое, проспективное, двухцентровое, интервенционное исследование, направленное на оценку эффективности применения комбинированной терапии, включающей бовгиалуронидазы азоксимер и метронидазол, по сравнению со стандартной схемой монотерапии метронидазолом у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением бактериального вагиноза.

Клинический материал собран на базе лечебно-диагностического отделения СЦМД ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ООО «Семейная поликлиника №4».

Методологическая основа исследования базировалась на диалектическом подходе с использованием общенаучных и специальных методов научного познания. Объектом исследования являлись женщины репродуктивного возраста с установленным диагнозом «бактериальный вагиноз», имеющие 3 и более его рецидива в анамнезе, что связано с повышенным риском формирования полимикробных биопленок генитального тракта у данной когорты пациенток. Предмет исследования составили клинические и лабораторные показатели обследованных пациенток.

Все участницы проходили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, а также лабораторную диагностику. Для оценки состава микробиома влагалища применялись микроскопическое, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования в лабораториях, обладающих соответствующими лицензионными разрешениями. ПЦР в режиме реального времени проводилась на базе ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб». Для верификации биопленок на слизистой влагалища использовалась трансмиссионная электронная микроскопия, результаты которой анализировались на основе качественных морфологических критериев. ТЭМ выполнялась на базе НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ.

Формулирование целей и задач исследования опиралось на результаты анализа данных литературы отечественных и зарубежных авторов, отражающих современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и терапии бактериального вагиноза.

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием современных методов математической статистики. Проект научной работы получил одобрение локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

#### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно сформулированы цели и задачи диссертационной работы, разработан дизайн исследования на основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы, посвященных современным представлениям о патогенезе, диагностике и лечении бактериального вагиноза. С момента первого визита и на протяжении всего периода наблюдения автором лично осуществлялись ведение и клинико-лабораторное обследование всех вошедших в исследование пациенток с рецидивирующим течением бактериального вагиноза. Автором самостоятельно осуществлялся регулярный контроль соответствия критериям включения и невключения в исследование, учет назначенной схемы терапии и графика визитов, фиксация случаев рецидивов бактериального вагиноза. Автор принимал непосредственное участие в разработке протокола морфологической оценки образцов соскоба эпителия влагалища методом трансмиссионной электронной микроскопии, осуществлял просмотр и фотофиксацию микропрепаратов, сопоставление данных трансмиссионной электронной микроскопии с иными клинико-лабораторными результатами. Микроскопическое, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования непосредственно автором не проводились. Автором лично проведены оформление медицинской документации, сбор и систематизация полученных данных, а также статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов математической обработки данных. Автором собственноручно написаны текст диссертации и автореферат, подготовлены публикации по результатам проведенного исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Рецидивирующий бактериальный вагиноз у женщин репродуктивного возраста в 67,4% случаев характеризуется наличием биопленок генитального тракта.
2. Микробиом влагалища у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением бактериального вагиноза и верифицированными биопленками генитального тракта характеризуется более значимым преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов и достоверно более низким уровнем *Lactobacillus spp.* по сравнению с микробным составом влагалища у женщин без биопленок.
3. Применение предложенной комбинированной схемы лечения, включающей бовгиалуронидазы азоксимер и метронидазол, повышает клинико-лабораторную эффективность лечения, снижает частоту рецидивов и увеличивает безрецидивный период.
4. Микробный комплекс *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* может быть рассмотрен в качестве молекулярно-генетического маркера персистенции биопленок генитального тракта с чувствительностью 75,9% и специфичностью 83,3%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют паспорту специальности, пункту 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний» и пункту 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается репрезентативным объемом выборки, строгим соблюдением критериев включения, невключения в исследование и исключения из него, корректным анализом данных и интерпретацией полученных результатов, а также применением современных методов обработки полученных данных с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics Base 30.0.

Материалы диссертационного исследования доложены на научных конференциях: XXIV Конгресс Российского общества урологов (12-14 сентября 2024 г., г. Екатеринбург), научно-практическая конференция АСПЕКТ «Актуальные вопросы консервативной терапии» (14 декабря 2024 г., г. Казань), междисциплинарная научно-практическая конференция «АСПЕКТ – Гинекологи Дагестана» (24 октября 2025 г., г. Махачкала).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 5 от 29 октября 2025 года).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 публикации в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертационной работы изложен на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка приложений. Список литературы содержит 237 источников, из них отечественных – 69, зарубежных – 168. Наглядный материал диссертации представлен 21 рисунком и 23 таблицами. В списке приложений содержится симптоматический опросник (Приложение А), разработанный на основе клинических рекомендаций Минздрава России «Бактериальный вагиноз».

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Дизайн клинического исследования включал в себя 6 визитов пациенток. На скрининговом визите (визит 1) после подписания информированного добровольного согласия и при контрольном обследовании через 14 дней после окончания терапии метронидазолом для пациенток обеих групп (визит 3) проводились комплексное клиничко-лабораторное обследование (в том числе сбор жалоб и анамнеза, оценка по критериям Amsel, забор биоматериала для лабораторных методов диагностики: микроскопического и микробиологического исследований отделяемого из влагалища, трансмиссионной электронной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени), учет соответствия критериям включения/невключения.

Критерии включения пациенток в исследование: наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании, репродуктивный возраст от 18 до 45 лет, рецидивирующее течение БВ, наличие клинической картины БВ на основании жалоб и критериев Amsel, отсутствие беременности и лактации. Критерии неключения: инфекции, передающиеся половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*,

*Mycoplasma genitalium*); наличие противопоказаний к применению исследуемого препарата, острые или хронические заболевания в стадии обострения любой этиологии и локализации, способные повлиять на безопасность или результаты исследования; диагностированные психические расстройства, которые могут ограничивать соблюдение протокола исследования или влиять на интерпретацию его результатов.

На втором визите после интерпретации результатов лабораторных методов исследования и повторной оценки соответствия критериям включения и исключения проводилось распределение пациенток на группы в системе Study Randomizer. Всего в исследовании было выделено 2 группы, отличающиеся между собой по схеме терапии: группа I – контрольная (группа монотерапии: метронидазол, 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней), группа II – экспериментальная (группа комбинированного лечения: метронидазол по аналогичной схеме в комбинации с бовгиалуронидазы азоксимером, суппозитории, 3000 МЕ, 1 суппозиторий 1 раз в день через день во влагалище общим курсом № 10). Для профилактики вульвовагинального кандидоза пациенткам обеих групп назначен препарат с действующим веществом флуконазол, по 1 таблетке (150 мг) внутрь на 1-й и 3-й день лечения. Основным этапом терапии завершило 48 пациенток контрольной группы и 47 пациенток экспериментальной группы (N=95).

Интерпретация результатов лабораторных методов исследований, оценка клинико-лабораторной эффективности терапии и назначение второго этапа терапии (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei*, *rhamnosus*, *doderleini*, по 1 суппозиторию 1 раз в день вагинально в течение 14 дней) проводилось при 4 посещениях (на 28 день исследования для пациенток обеих групп). Терапия бактериального вагиноза считалась неэффективной при сохранении жалоб пациентки, и/или оценке по критериям Amsel в 3-4 балла, и/или анаэробном дисбиозе умеренной или выраженной степени по данным ПЦР-РВ отделяемого из влагалища. Из долгосрочного (6 месяцев) наблюдения по причине неэффективности терапии и связанной с этим необходимости смены терапии выбыло 23 пациентки контрольной группы и 6 – экспериментальной.

Задачей посещения 5 (через 3 месяца) и 6 (через 6 месяцев) являлось подтверждение или исключение рецидива бактериального вагиноза на основании клинико-лабораторных данных (жалобы, критерии Amsel, ПЦР в режиме реального времени). Наблюдение в течение 3-х месяцев завершило 23 пациентки контрольной группы и 37 – экспериментальной, через 6 месяцев рецидивы были оценены у 22 и 35 участниц исследования соответственно. На период лечения и наблюдения пациенткам рекомендован защищенный половой контакт с использованием механических средств контрацепции.

Дополнительно проведен сравнительный анализ микробного состава влагалища у вошедших в исследование женщин с верифицированными и отсутствующими биофлорами во влагалище до и после лечения. Схема распределения пациенток представлена на Рисунке 1.

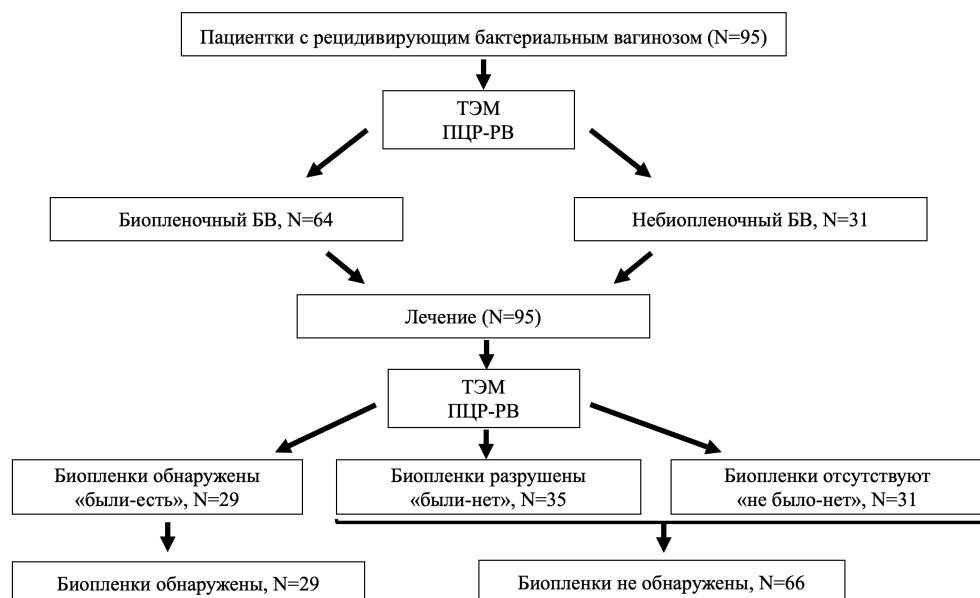


Рисунок 1 – Распределение пациенток для сравнительного анализа микробного профиля влагалища

### Результаты исследования

Средний возраст пациенток контрольной группы (N=48) составил  $31,1 \pm 7,76$  год, экспериментальной (N=47) –  $31,8 \pm 7,9$  год. Различия между группами по возрасту не достигли статистической значимости ( $p=0,682$ ), что говорит о сопоставимости выборок по данному параметру. Пациентки обеих групп сопоставимы по акушерско-гинекологическому и урологическому анамнезу, а также по экстрагенитальным заболеваниям ( $p>0,05$ ).

Наиболее распространенными жалобами пациенток как контрольной, так и экспериментальной групп исследования при первом визите являлись жалобы на выделения из влагалища (N=41; 85,4% и N=37, 78,7% соответственно,  $p=0,433$ ) и неприятный запах влагалищных выделений (N=36; 75%, N=36; 76,6%,  $p=1,000$ ). Менее частыми жалобами среди всех участниц исследования являлись: дискомфорт (N=14; 14,7%), зуд (N=17; 17,9%) и жжение (N=6; 6,3%) во влагалище, диспареуния (N=12; 12,6%) и дизурия (N=3; 3,2%). Статистически значимых различий по перечисленным жалобам не получено ( $p>0,05$ ). После лечения пациентки контрольной группы достоверно чаще предъявляли жалобы на выделения из влагалища (N=14, 29,2%) и запах вагинального отделяемого (N=12; 25%) по сравнению с участницами экспериментальной группы (N=4; 8,5% и N=3; 6,4% соответственно,  $p\leq 0,05$ ).

До лечения все пациентки (N=95, 100%) имели 3 или 4 балла по шкале Amsel. После лечения при осмотре участниц исследования достоверно чаще у пациенток контрольной группы наблюдались патологические выделения из влагалища (N=26; 54,2%), положительный кольтест-рН (N=27; 56,25%) и аминотест (N=28; 58,3%) по сравнению с женщинами, получающими комбинированную терапию 25,5% (N=12), 25,5% (N=12), 21,3% (N=10) ( $p\leq 0,05$ ).

После лечения диагноз БВ на основании критериев Amsel можно было установить у 43,8% (N=21) участниц контрольной группы и у 12,8% (N=6) – экспериментальной ( $p=0,001$ ).

По всем параметрам микроскопического метода диагностики, кроме микрофлоры, пациентки контрольной и экспериментальной групп сопоставимы между собой ( $p>0,05$ ). Наиболее часто выявлялась коккобациллярная флора (43,16%, N=41), реже смешанная (32,63%, N=31) или палочковая в небольшом количестве (23,16%, N=22) ( $p=0,045$ ). При контрольном микроскопическом исследовании вагинального отделяемого участниц исследования обращает на себя внимание достоверное различие в частоте выявления палочковой флоры у женщин экспериментальной группы (65,96%, N=31) по сравнению с контрольной (43,75%, N=21) ( $p=0,040$ ). Коккобациллярная флора после лечения обнаружена у 9 пациенток контрольной группы (18,75%) и у 4 – экспериментальной (8,51%) ( $p=0,232$ ).

Микробиологическое исследование показало разнообразие микробного состава влагалища у женщин с рецидивирующим течением БВ, однако статистически значимых межгрупповых различий не отмечено ни до, ни после лечения ( $p>0,05$ ). Обращает на себя внимание редкое выявление *Gardnerella vaginalis*, менее чем в половине случаев (41,1%, N=39). После лечения наиболее часто при микробиологическом исследовании вагинального отделяемого определялись бактерии рода *Lactobacillus* spp. (73,7%, N=70) как среди представительниц контрольной группы, так и у женщин экспериментальной группы, получающих комбинированное лечение: 66,7% (N=32) и 80,9% (N=38) ( $p=0,162$ ). *Gardnerella vaginalis* в посеве сохранялась у 9 пациенток контрольной группы (18,75%) и у 3 – экспериментальной (6,4%) ( $p=0,120$ ).

До начала лечения у пациенток обеих групп отмечены схожие микробиологические профили по результатам теста Фемофлор®16 ( $p>0,05$ ). При этом отмечались высокие значения бактериальной нагрузки (ОБМ) во влагалище как среди пациенток контрольной группы (Me=6,9; Q1=5,9; Q3=7,6), так и в экспериментальной группе (Me=7,2; Q1=6,5; Q3=7,5) ( $p=0,171$ ). Высокое значение ОБМ потенциально обусловлена преобладанием облигатных анаэробов (далее – ОА), медианное значение которых составило 19,6 (Q1=88,1; Q3=99,6) для женщин контрольной группы и 92,4 (Q1=71,8; Q3=99,8) для пациенток экспериментальной группы ( $p=0,167$ ) (Таблица 1). В то же время концентрация бактерий рода *Lactobacillus* была подавлена у всех обследованных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом и составила 0,3 (Q1=10,1; Q3=79,2) и 7,6 (Q1=0,2; Q3=28,0) для пациенток контрольной и экспериментальной групп соответственно ( $p=0,289$ ). Среди ОА наиболее высокие значения наблюдались для *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp.: медианное значение данного параметра составляло 1,3 (Q1=22,7; Q3=53,7) у женщин контрольной группы и 27,9 (Q1=5,9; Q3=66,4) – экспериментальной ( $p=0,352$ ). Не менее часто у представительниц контрольной и экспериментальной групп верифицировались высокие значения бактерий рода *Eubacterium* и *Atopobium vaginae*.

Таблица 1 – Относительные значения (%) показателей теста Фемофлор®16 у пациенток контрольной (М) и экспериментальной (М+БА) групп исследования до и после лечения

Показатели теста Фемофлор®16	До лечения			После лечения		
	Медиана (Q1; Q3)		p	Медиана (Q1; Q3)		p
	М, N=48	М+БА, N=47		М, N=48	М+БА, N=47	
Lactobacillus spp.	0,3 (10,1; 79,2)	7,6 (0,2; 28,0)	0,289	4,5 (86,3; 99,9)	99,7 (87,7; 100,0)	0,004*
Аэробы (ФА)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,544	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,1)	0,341
Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	1,3 (22,7; 53,7)	27,9 (5,9; 66,4)	0,352	0,0 (0,4; 35,2)	0,0 (0,0; 0,4)	0,004*
Eubacterium spp.	0,8 (10,6; 27,2)	15,1 (3,3; 36,7)	0,506	0,0 (0,3; 8,1)	0,0 (0,0; 0,5)	0,035*
Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 1,9)	0,759	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,174
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	0,0 (0,1; 2,0)	0,7 (0,0; 7,5)	0,066	0,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,002*
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,2)	0,204	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,332
Mobiluncus spp. + Corinebacterium spp.	0,0 (0,0; 0,4)	0,0 (0,0; 0,2)	0,485	0,0 (0,0; 0,4)	0,0 (0,0; 0,0)	0,014*
Peptostreptococcus spp.	0,0 (0,0; 0,3)	0,1 (0,0; 0,7)	0,125	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,060
Atopobium vaginae	0,0 (0,0; 20,6)	3,6 (0,0; 31,3)	0,396	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,082
Анаэробы (ОА)	19,6(88,1;99,6)	92,4 (71,8; 99,8)	0,167	6,9 (0,0; 88,4)	0,1 (0,0; 2,7)	0,007*

Примечание: \*- межгрупповые различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ )

После лечения у женщин обеих групп наблюдалось увеличение относительных значений Lactobacillus spp. и снижение суммарного количества ОА уменьшение концентрации Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp. и Atopobium vaginae по сравнению с исходными значениями ( $p \leq 0,05$ ). У пациенток экспериментальной группы также обращает на себя внимание снижение доли бактерий из родов Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp. ( $p=0,000$ ), Lachnobacterium spp. + Clostridium spp. ( $p=0,007$ ) и Peptostreptococcus spp. ( $p=0,001$ ) по сравнению с данными до лечения, что не наблюдалось у пациенток, получающих монотерапию метронидазолом ( $p > 0,05$ ). Бактериальная нагрузка (ОБМ) достоверно снизилась только в экспериментальной группе ( $p=0,003$ ). Несмотря на значимые внутригрупповые изменения у пациенток обеих групп, экспериментальная группа достоверно отличалась от группы контроля по ряду параметров (Таблица 1). В частности, медианное значение Lactobacillus spp. после терапии у пациенток

экспериментальной группы увеличилось с 7,6 до 99,7, в то время как в группе монотерапии метронидазолом оно поднялось с 0,3 до 4,5 ( $p=0,004$ ). Медианное значение облигатных анаэробов у женщин, пролеченных метронидазолом в сочетании с бовгиалуронидазы азоксимером, уменьшилось с  $Me=92,4$  до  $Me=0,1$  и статистически значимо отличалось от результатов пациенток контрольной группы ( $p=0,007$ ). Концентрация *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, которые наиболее часто выявлялись у пациенток обеих групп до лечения, уменьшилась у женщин экспериментальной группы с 27,9 ( $Q1=5,9$ ;  $Q3=66,4$ ) до 0,0 ( $Q1=0,0$ ;  $Q3=0,4$ ), а у группы монотерапии метронидазолом с 1,3 ( $Q1=22,7$ ;  $Q3=53,7$ ) до 0,0 ( $Q1=0,4$ ;  $Q3=35,2$ ), различия между группами статистически значимы ( $p=0,004$ ). После лечения у женщин группы комбинированного лечения по сравнению с контрольной также отмечено снижение относительных значений таких микроорганизмов как *Eubacterium spp.* ( $p=0,035$ ), *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* ( $p=0,002$ ) и *Mobiluncus spp.* + *Corinebacterium spp.* ( $p=0,014$ ). Концентрации факультативно-анаэробных микроорганизмов (сем. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*), были минимальны как до, так и после лечения у всех включенных в исследование женщин ( $p>0,05$ ).

С помощью ТЭМ удалось обнаружить биопленки в образцах соскоба влагалищного эпителия у 67,4% пациенток ( $N=64$ ) с рецидивирующим БВ, из них 29 пациенток контрольной группы (60,4%) и 35 женщин экспериментальной группы (74,5%). Межгрупповых различий исходно не обнаружено ( $p=0,190$ ). Микрофотограмма образца соскоба эпителия влагалища у пациентки с рецидивирующим течением БВ представлена на Рисунке 2.

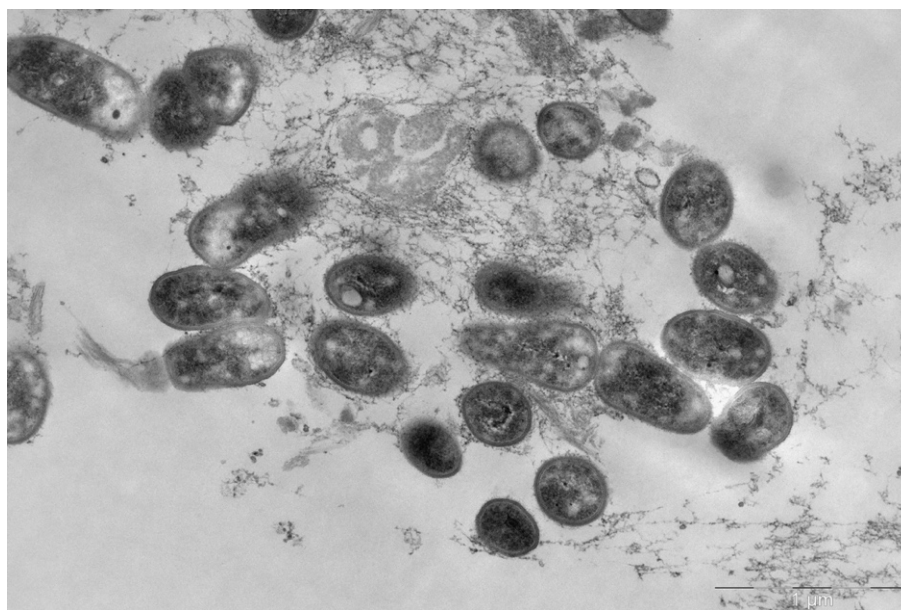


Рисунок 2 – Микрофотограмма образца соскоба эпителия влагалища у пациентки с бактериальным вагинозом (до лечения). На изображении представлены биопленки (сообщества гетерогенных бактерий, окруженные внеклеточным матриксом). Размер масштабной линейки – 1 мкм

После лечения в группе женщин, получающих монотерапию метронидазолом достоверно чаще сохранялись биопленки на слизистой генитального тракта в отличие от группы комбинированного лечения (52,1%, N=25 и 8,5%, N=4 соответственно,  $p<0,001$ ), в то время как чистый эпителий с единичными бактериями, по форме напоминающим лактобациллы, отмечался статистически значимо выше у последних (23,4%, N=11 и 44,7%, N=21 соответственно,  $p=0,031$ ).

На основании сравнительной оценки клинико-лабораторных данных у пациенток контрольной группы лечение оказалось неэффективным в 47,9% случаев (N=23), в то время как в группе женщин, принимающих метронидазол и бовгиалуронидазы азоксимер, терапия была неуспешной только в 12,8% случаев (N=6) ( $p<0,001$ ) (Рисунок 3). Присутствие биопленки на слизистой влагалища у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением БВ до лечения достоверно связано с неэффективностью терапии ( $\chi^2=6,739$ ;  $p=0,009$ ). Хотя сила этой связи по критерию V Крамера (0,266) и коэффициенту фи (0,266) оценивается как слабая, полученное значение асимптотической двусторонней значимости ( $p=0,009$ ) указывает на достоверную статистическую значимость результата.

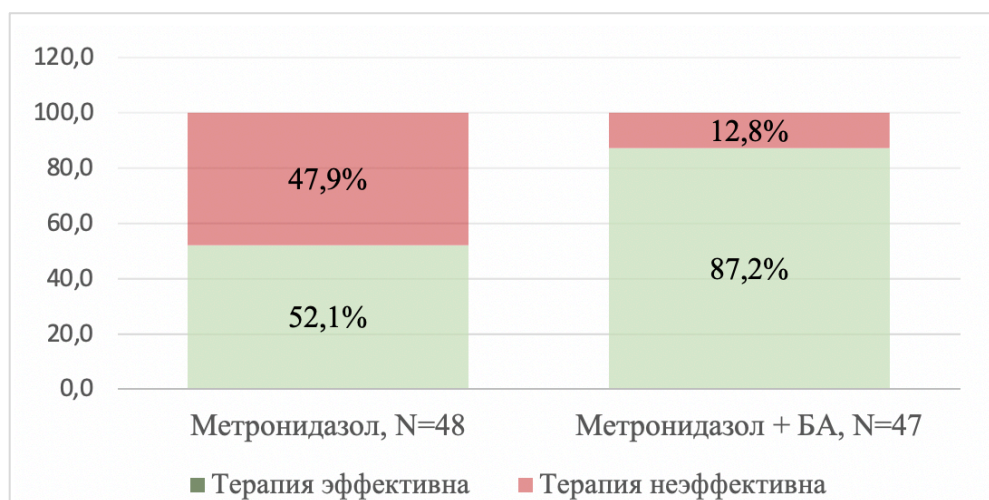


Рисунок 3 – Сравнительная оценка результатов терапии у пациенток контрольной (метронидазол) и экспериментальной (метронидазол+БА) групп исследования

Рецидивы БВ достоверно реже наблюдались среди участниц экспериментальной группы как через 3 месяца ( $p=0,027$ ), так и за весь полугодовой период наблюдения ( $p=0,021$ ) (Таблица 2). Связь между наличием биопленки после лечения и наступлением рецидива БВ в течение 6 месяцев наблюдения статистически значима ( $\chi^2=10,183$ ;  $p=0,001$ ), сила связи по критерию V Крамера (0,423) и коэффициенту фи (0,423) оценивается как умеренная.

Таблица 2 – Доля рецидивирующих пациенток

Параметр	Группа	N (%)	p-критерий
Наличие рецидива в течение 3 месяцев после лечения	Контрольная группа, N=23	5 (21,7%)	0.027*
	Экспериментальная группа, N=37	1 (2,7%)	
Наличие рецидива в течение 6 месяцев после лечения	Контрольная группа, N=22	9 (40,9%)	0.021*
	Экспериментальная группа, N=35	4 (11,4%)	

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток. \* – межгрупповые различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ), точный критерий Фишера

Сравнение участниц контрольной и экспериментальной групп исследования по длительности безрецидивного периода показало статистически значимые различия ( $p=0,0087$ ) (Таблица 3, Рисунок 3). Таким образом, комбинированная терапия с применением метронидазола и бовгиалуронидазы азоксимера не только улучшает показатели излечения и снижает частоту рецидивов, но и увеличивает срок наступления очередного эпизода бактериального вагиноза ( $HR=0.23$ ; 95% ДИ=0.7-0.76,  $p=0,0087$ ).

Таблица 3 – Результаты анализа длительности безрецидивного периода

Группа	Отношение рисков [95% ДИ] <sup>1</sup>	p-критерий <sup>2</sup>
Контрольная группа, N=22	0.23 [0.07 – 0.76]	<b>0,0087*</b>
Экспериментальная группа, N=35		

Примечание: \* – межгрупповые различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ).  
1 - модель Кокса. 2 – Лог-ранк тест, тест отношения правдоподобия.

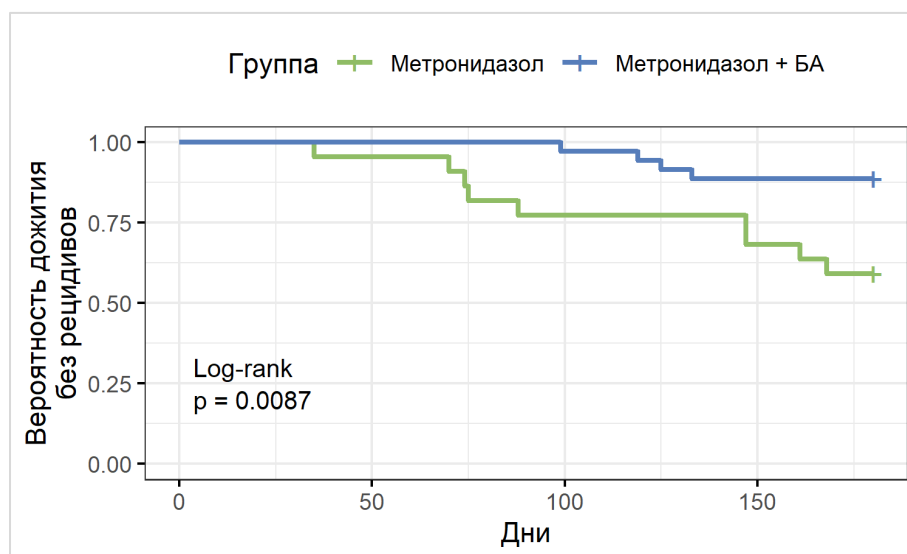


Рисунок 4 – Кривые Каплана-Мейера для длительности безрецидивного периода.  
p – уровень значимости при сравнении групп лог-ранк тестом

Учитывая значительную патогенетическую роль биопленок как в отношении неблагоприятных исходов терапии, так и в генезе рецидивов БВ, был проведен сравнительный анализ микробного состава влагалища у женщин с биопленочным (N=64) и небипленочным (N=31) БВ с помощью теста Фемофлор®16 (Таблица 4). На диагностическом этапе обращает на себя внимание достоверно более высокие суммарные концентрации ОА (p=0,011) и более низкие концентрации бактерий рода *Lactobacillus* (p=0,007) у женщин с верифицированными биопленками по сравнению с группой пациенток, у которых они не были обнаружены. У женщин с биопленочным БВ также чаще выявлялся микробный комплекс *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. (p=0,049).

Таблица 4 – Сравнительная оценка показателей теста Фемофлор®16 у пациенток с биопленочным и небипленочным бактериальным вагинозом до и после лечения

Показатели теста Фемофлор®16	До лечения			После лечения		
	Медиана (25%; 75%)		p	Медиана (25%; 75%)		p
	Биопленки обнаружены (64)	Биопленки не обнаружены (31)		Биопленки обнаружены (29)	Биопленки не обнаружены (66)	
ОБМ	7,1 (6,4; 7,5)	7,2 (5,9; 7,7)	0,827	6,5 (6,2; 7,5)	6,4 (5,5; 7,1)	0,242
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,8 (0,2; 27,6)	38,1 (1,3; 93,7)	0,007*	13,6 (0,1; 77,1)	99,7(93,0;100,0)	0,000*
Аэробы (ФА)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,496	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,2)	0,916
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	29,4 (8,3; 55,5)	6,4 (1,2; 35,3)	0,049*	29,4 (0,6; 53,3)	0,0 (0,0; 0,2)	0,000*
<i>Eubacterium</i> spp.	15,0 (3,2; 28,1)	11,9 (1,0; 30,0)	0,808	7,1 (0,2; 29,2)	0,0 (0,0; 0,4)	0,000*
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0,0 (0,0; 0,9)	0,0 (0,0; 0,9)	0,618	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,211
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	0,4 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0; 1,9)	0,112	0,1 (0,0; 4,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,000*
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,1)	0,352	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,003*
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corinebacterium</i> spp.	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,138	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,023*
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,0 (0,0; 0,4)	0,0 (0,0; 0,3)	0,327	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,024*
<i>Atopobium vaginae</i>	1,0 (0,0; 31,2)	0,0 (0,0; 17,9)	0,108	0,0 (0,0; 15,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,001*
Анаэробы (ОА)	92,6 (71,8; 99,8)	61,9 (5,9; 98,7)	0,011*	84,1(13,1; 99,9)	0,1 (0,0; 2,0)	0,000*

Примечание: \*- межгрупповые различия показателей статистически значимы при p ≤0,05;

После завершения лечения пациенток с рецидивирующим течением БВ вне зависимости от схемы терапии был проведен повторный сравнительный анализ относительных (%) значений микробного состава влагалища между женщинами, у которых биопленки по данным ТЭМ сохранились после лечения («были-есть», N=29) и теми участницами, у которых биопленки были разрушены в ходе терапии («были-нет», N=35) или отсутствовали как до, так и после лечения («не было-нет», N=31) (Рисунок 1). У женщин с разрушенными («были-нет», N=35) и отсутствующими («не было-нет», N=31) биопленками не отмечено статистически значимых межгрупповых различий ни по одному показателю теста Фемофлор®16, в том числе по уровню *Lactobacillus* spp. (Me=99,7 (87,7; 100,0) и Me=99,7 (94,1; 100,0) соответственно,  $p=0,974$ ) и по суммарному количеству облигатных анаэробов (Me=0,1 (0,0; 2,7) и Me=0,1 (0,0; 1,2) соответственно,  $p=0,765$ ) (Рисунок 5, Рисунок 6). Идентичные молекулярно-генетические профили пациенток с разрушенными («были-нет», N=35) и отсутствующими («не было-нет», N=31) биопленками позволили объединить данных женщин в одну группу (N=66) и сопоставить данные ПЦР-РВ у этих участниц исследования (N=66) с результатами молекулярно-генетического теста женщин с выявленными после терапии биопленками (N=29) (Таблица 4).

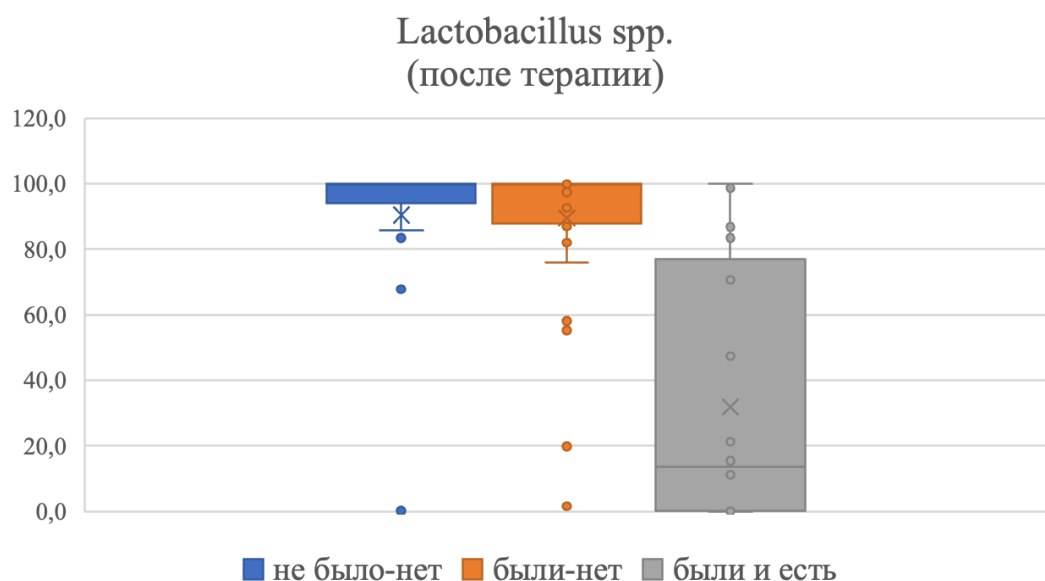


Рисунок 5 – Доля (%) *Lactobacillus* spp. у пациенток с отсутствующими (не было – нет), разрушенными (были – нет) и сохраняющимися (были и есть) биопленками генитального тракта (после терапии)

### Облигатные анаэробы (после терапии)

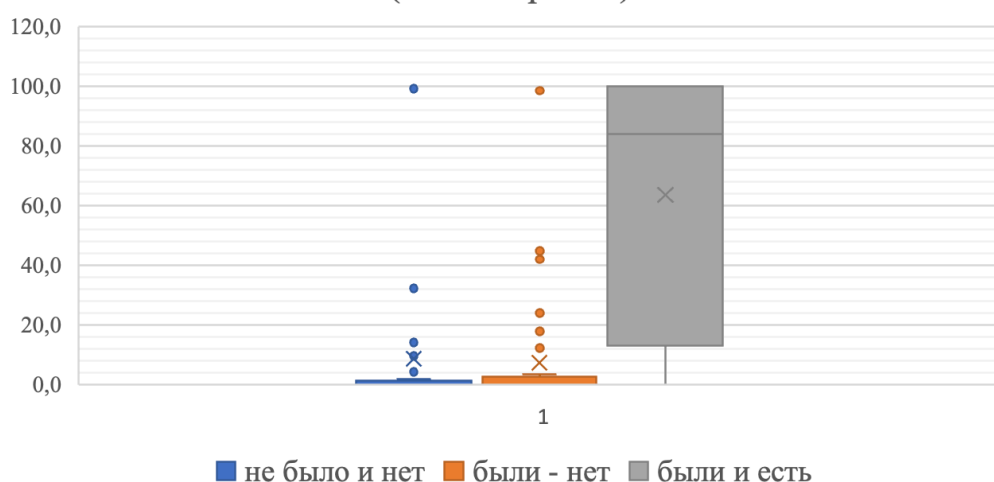


Рисунок 6 – Доля (%) облигатных анаэробов у пациенток с отсутствующими (не было – нет), разрушенными (были – нет) и сохраняющимися (были и есть) биопленками генитального тракта (после терапии)

После лечения у женщин с сохраняющимися биопленками медианное значение *Lactobacillus spp.* было равным 13,6, в то время как у пациенток без биопленок оно составляло 99,7 ( $p=0,000$ ). У женщин с персистирующими после терапии биопленками отмечены более высокие концентрации всех представителей ОА по сравнению с небипленочными формами ( $p \leq 0,05$ ) за исключением группы бактерий *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.*, по которым не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Концентрации факультативно-анаэробных микроорганизмов (сем. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*), были минимальны как до, так и после лечения у всех включенных в исследование женщин вне зависимости от присутствия или отсутствия биопленки ( $p > 0,05$ ).

Роль биопленки в защите микроорганизмов от воздействия антимикробных препаратов была подтверждена качественным сравнительным анализом разнообразия условно-патогенных микроорганизмов (далее – УПМ) до и после лечения БВ. До лечения у обследованных пациенток ( $N=95$ ) выявлялось от 1 до 13 представителей УПМ (Me=7; (Q1=4; Q3=9)) во влагалище, что говорит о полимикробной природе БВ. У женщин с сохраняющимися биопленками разнообразие УПМ после терапии было достоверно выше (Me=6; Q1=3; Q3=8) по сравнению с группой пациенток, у которых биопленки отсутствовали или были разрушены в ходе лечения (Me=2; Q1=1; Q3=4;  $p=0,007$ ). Таким образом, биопленка способствует устойчивости микроорганизмов к действию метронидазола, а ее разрушение приводит к эффективной в подавляющем числе случаев эрадикации этиологических агентов, что подтверждается снижением разнообразия УПМ во влагалище.

На основе данных, полученных с помощью теста Фемофлор®16, был проведен ROC-анализ для идентификации молекулярно-генетических маркеров биопленочного БВ у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома. На диагностическом этапе большинство ROC-кривых были близки к опорной линии (линия случайного угадывания), что указывает на низкую диагностическую информативность каждого проанализированного маркера на диагностическом этапе. Исходные данные не показали статистической значимости ( $p > 0,05$ ), а значения площади под кривой (AUC) не превышала 0,589. Нивелирование различий между группами до лечения, вероятно, связано с одновременным присутствием во влагалище биопленочных и планктонных форм микроорганизмов, что позволил определить метод ТЭМ.

После лечения наибольшую площадь под кривой (AUC) продемонстрировали бактерии *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. (AUC=0,839;  $p=0,000$ ) и суммарный показатель ОА (AUC=0,840;  $p=0,000$ ). Дополнительно, статистически значимыми ( $p \leq 0,05$ ) оказались такие представители условно-патогенной микрофлоры, как *Eubacterium* spp. (AUC=0,785;  $p=0,000$ ), *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. (AUC=0,689;  $p=0,003$ ) и *Atopobium vaginae* (AUC=0,638;  $p=0,039$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 – Площадь под ROC-кривой (после лечения)

Переменные результата проверки (%)	Область	Среднеквадратичная ошибка <sup>(a)</sup>	p	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	0,839	0,049	0,000*	0,743	0,935
<i>Eubacterium</i> spp.	0,785	0,056	0,000*	0,676	0,895
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0,539	0,066	0,553	0,409	0,669
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	0,689	0,064	0,003*	0,563	0,814
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	0,620	0,067	0,073	0,489	0,751
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corinebacterium</i> spp.	0,609	0,066	0,099	0,480	0,738
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,598	0,067	0,140	0,468	0,729
<i>Atopobium vaginae</i>	0,638	0,067	0,039*	0,507	0,770
Анаэробы (ОА)	0,840	0,050	0,000*	0,742	0,939

Примечание: (a) В соответствии с непараметрическим предположением.  
\* - различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ )

Принимая во внимание то, что в ходе ROC-анализа наибольшую значимость среди всех облигатно-анаэробных микроорганизмов продемонстрировал микробный комплекс *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., был проведен дополнительный анализ, сосредоточенный исключительно на данном параметре. Полученные результаты продемонстрировали, что площадь под кривой (AUC) для *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. составила 0,841 (95% ДИ: 0,745 – 0,936;  $p=0,000$ ), таким образом выделение наиболее значимых таксонов из общей группы анаэробных бактерий повышает точность модели и подчеркивает их ведущую роль в формировании и сохранении биопленки на слизистой влагалища (Таблица 6, Рисунок 6).

Таблица 6 – Площадь под ROC-кривой для *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. (после лечения)

Переменные результата проверки (%)	Область	Среднеквадратичная ошибка <sup>(а)</sup>	p	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	0,841	0,049	0,000*	0,745	0,936

Примечание: (а) В соответствии с непараметрическим предположением.  
\*- различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ )

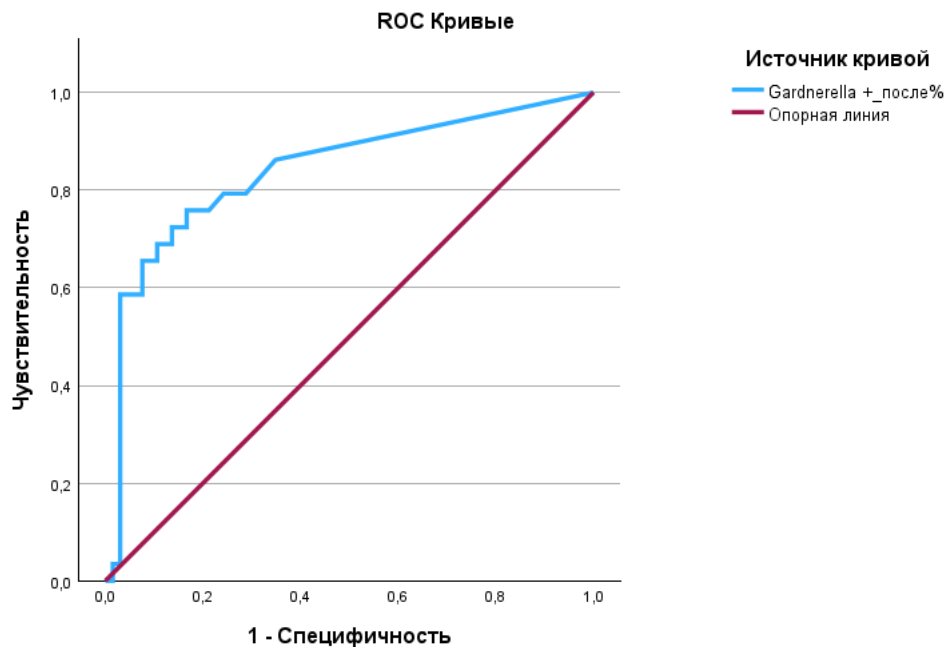


Рисунок 6 – ROC кривые *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. (после лечения)

Для подбора оптимального порогового значения *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* на основе ROC-анализа был рассчитан индекс Юдена. Сохранение *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* в концентрации 0,7% и более по результатам теста Фемофлор®16 может рассматриваться как интегральный микробиологический маркер персистенции биопленок генитального тракта у пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим течением БВ после проведенного ранее лечения с чувствительностью 75,9% и специфичностью 83,3%.

## ВЫВОДЫ

1. Бактериальный вагиноз ассоциирован с формированием полимикробных биопленок генитального тракта, которые верифицированы у 67,4% женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома.

2. Биопленочная форма бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим течением синдрома исходно ассоциирована с более высокими значениями суммарного количества облигатных анаэробов ( $p=0,011$ ), *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* ( $p=0,049$ ) и сниженным уровнем *Lactobacillus spp.* ( $p=0,007$ ) по сравнению с небипленочной формой синдрома по данным ПЦР в режиме реального времени.

3. Комбинированная терапия, включающая применение бовгиалуронидазы азоксимера и метронидазола, повышает эффективность лечения бактериального вагиноза у женщин с рецидивирующим течением синдрома в 1,68 раз по сравнению с монотерапией метронидазолом (87,4% против 52,1% соответственно,  $p<0,001$ ).

4. Комбинированная схема лечения бактериального вагиноза с применением метронидазола и бовгиалуронидазы азоксимера обеспечивает снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза в 3,6 раза по сравнению с монотерапией метронидазолом: с 40,9% до 11,4%.

5. Разрушение биопленок в ходе медикаментозного воздействия способствует нормализации микробиома влагалища: увеличению доли *Lactobacillus spp.*, снижению суммарного количества облигатно-анаэробных микроорганизмов ( $p=0,000$ ) и отдельных представителей облигатных анаэробов ( $p\leq 0,05$ ).

6. Персистенция биопленок генитального тракта, вне зависимости от схемы проведенной терапии, ассоциируется с широким разнообразием условно-патогенных микроорганизмов ( $p=0,007$ ), подавленным уровнем *Lactobacillus spp.* ( $p=0,000$ ), персистенцией высоких значений облигатно-анаэробных микроорганизмов ( $p=0,000$ ) и отдельных представителей облигатных анаэробов: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* ( $p=0,000$ ), *Eubacterium spp.* ( $p=0,000$ ), *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* ( $p=0,000$ ), *Lachnobacterium spp.* +

*Clostridium* spp. ( $p=0,003$ ), *Mobiluncus* spp. + *Corinebacterium* spp. ( $p=0,023$ ), *Peptostreptococcus* spp. ( $p=0,024$ ), *Atopobium vaginae* ( $p=0,001$ ).

7. Выявление микробного комплекса *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. в значении 0,7% и более методом ПЦР в режиме реального времени после лечения у пациенток с рецидивирующим течением бактериального вагиноза может рассматриваться как микробиологический маркер сохранения биопленки генитального тракта с чувствительностью 75,9% и специфичностью 83,3%.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом рекомендовано рассматривать как женщин с биопленочной формой бактериального вагиноза, что требует назначения медикаментозной терапии, направленной на разрушение матрикса биопленок.

2. Всем пациенткам репродуктивного возраста с рецидивирующим бактериальным вагинозом рекомендовано назначение комбинированной схемы терапии, включающей метронидазол и бовгиалуронидазы азоксимер, для повышения эффективности терапии, снижения частоты рецидивов и увеличения длительности периода ремиссии.

3. В качестве микробиологического маркера сохранения биопленки генитального тракта после лечения может рассматриваться выявление микробного комплекса *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. в значении 0,7% и более методом ПЦР в режиме реального времени.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Антибиопленочные агенты в терапии бактериального вагиноза / **К. А. Россоловская**, Л.Г. Спивак, Н. С. Трифонова, И. В. Гадаева. – Текст непосредственный // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы конгресса / Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИ Экспо»; под редакцией Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – Москва, «МЕДИ Экспо», 2025. – С. 334-336.

2. Биоплёнки бактериального вагиноза — мишень для терапевтического новаторства / **К.А. Россоловская**, Н.С. Трифонова, И.В. Гадаева, Л. Г. Спивак // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва**. – 2024. – Т. 11. – № 4. – С. 406–415. [Scopus]

3. Влияние биопленок урогенитального тракта на эффективность стандартной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза / **К.А. Россоловская**, Н.С. Трифонова, Е.Е. Брагина, И.В. Гадаева, М.А. Полиданов, Л.Г. Спивак // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки**. – 2025. – № 6. – С. 296-302.

4. Молекулярно-генетическая характеристика микробиоты персистирующих биопленок урогенитального тракта у женщин с рецидивирующим течением бактериального вагиноза / **К. А.**

**Россоловская, Н. С. Трифонова, Р. А. Чилова, М. Н. Болдырева, М. А. Петруничева, И. С. Галкина, Е. Е. Брагина, А. О. Морозов, Л. Г. Спивак // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2025. – Т. 24. – № 5. – С. 32-42. [Scopus]**

5. Препараты с ферментативной активностью в терапии рецидивирующего бактериального вагиноза, ассоциированного с формированием биопленок / **К. А. Россоловская, Н. С. Трифонова, И.В. Гадаева, Л. Г. Спивак // Мать и Дитя: Сборник тезисов XXVII Всероссийского научно-образовательного форума / Общество с ограниченной ответственностью «СТО Конгресс»; под редакцией Г. Т. Сухих, В. Н. Серов. – Москва, «СТО Конгресс», 2025. – С. 110-111.**

6. **Россоловская, К. А. Перспективы применения лонгидазы в комплексном лечении рецидивирующего бактериального вагиноза: смена парадигмы / К. А. Россоловская, Л. Г. Спивак, Н. С. Трифонова. – Текст непосредственный // Мать и Дитя: Сборник тезисов XVIII Регионального научно-образовательного форума и Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов / Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИ Экспо»; под редакцией Г. Т. Сухих, В. Н. Серов. – Санкт-Петербург, «МЕДИ Экспо», 2025. – С. 108-109.**

7. Эффективность и безопасность ферментативного гидролиза в комплексном лечении бактериального вагиноза: предварительные результаты клинического исследования / **К.А. Россоловская, Н.С. Трифонова, А.И. Ищенко, И.В. Гадаева, Е.Е. Брагина, М.Н. Болдырева, З.В. Москвина, Л.Г. Спивак // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 88-96. [Scopus]**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БА – бовгиалуронидазы азоксимер

БВ – бактериальный вагиноз

ОБМ – общая бактериальная масса

ОА – облигатные анаэробы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

ФА – факультативные анаэробы