

# ВЛИЯНИЕ БИОПЛЕНОК УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

## EFFECT OF UROGENITAL TRACT BIOFILMS ON THE EFFICACY OF STANDARD THERAPY OF RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS

**K. Rossolovskaya  
N. Trifonova  
E. Bragina  
I. Gadaeva  
M. Polidanov  
L. Spivak**

*Summary.* The high rate of recurrent and refractory bacterial vaginosis actualizes the need for an advanced study of the causes of this trend and calls into question the effectiveness of available monotherapeutic regimens. Based on Sechenov University, Moscow, and LLC «Family Polyclinic No. 4», Korolev, a study was conducted to compare the efficacy of standard metronidazole therapy in situations of «biofilm» and «non-biofilm» bacterial vaginosis in women with a history of 3 or more recurrences. Transmission electron microscopy was used to diagnose biofilms in 36 of 58 (62.1 %) patients, the presence of which was confirmed in 32 of 36 (88.9 %) cases after treatment. In this group of patients, the absence of microbiome normalization after metronidazole monotherapy (ineffectiveness) was significantly more often observed compared to women with «non-biofilm» bacterial vaginosis: 20 (n=36) and 3 (n=22) patients, respectively. Thus, it is legitimate to say about significantly lower susceptibility of patients with biofilm form of recurrent bacterial vaginosis to metronidazole monotherapy. This study proves the need to search for alternative approaches to treatment and introduction into clinical practice of means aimed at biofilm destruction.

*Keywords:* bacterial vaginosis, biofilms, metronidazole, treatment of bacterial vaginosis, diagnosis of bacterial vaginosis, electron microscopy.

**Россоловская Ксения Антоновна**

Аспирант, Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)  
dr.rossolovskaya@yandex.ru

**Трифонова Наталья Сяитовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский  
Университет)  
trifonova.nataly@mail.ru

**Брагина Елизавета Ефимовна**

доктор биологических наук, профессор, Медико-  
генетический научный центр им Н.П. Бочкова, г. Москва;  
Московский государственный университет, г. Москва  
bragor@mail.ru

**Гадаева Ирина Викторовна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)  
gadaeva-gin@gmail.com

**Полиданов Максим Андреевич**

специалист научно-исследовательского отдела,  
Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург  
maksim.polidanoff@yandex.ru

**Спивак Леонид Григорьевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)  
leonid.spivak@gmail.com

*Аннотация.* Высокий уровень рецидивирующих и рефрактерных форм бактериального вагиноза актуализирует задачу углубленного изучения причин данной тенденции и ставит под сомнение эффективность доступных моно терапевтических схем. На базе Сеченовского университета г. Москвы и ООО «Семейная поликлиника №4» г. Королев проведено исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности стандартной терапии метронидазолом в ситуациях «биопленочного» и «небиопленочного» бактериального вагиноза у женщин с 3 и более его рецидивами в анамнезе. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии были диагностированы биопленки у 36 из 58 (62,1 %) обследованных, присутствие которых после курса лечения подтверждено в 32 из 36 (88,9 %) случаях. У данной группы пациенток достоверно чаще наблюдалось отсутствие нормализации микробиома после монотерапии метронидазолом (неэффективность), по сравнению с женщинами с «небиопленочным» бактериальным вагинозом: у 20 (n=36) и 3 (n=22) пациенток соответственно. Таким образом, правомерно сказать о значительно более низкой приверженности пациенток с биопле-



## Введение

**Б**актериальный вагиноз (БВ) — поли микробный синдром со сложной патофизиологией, который на сегодняшний день остается одной из наиболее частых причин патологических выделений у женщин репродуктивного возраста [1]. Внимание исследователей к бактериальному вагинозу с годами не только не угасает, а напротив вызывает все больший интерес, что связано, в первую очередь, с ростом его рецидивирующих и рефрактерных к лечению форм. Большое клиническое значение данного синдрома требует углубленного изучения его патогенетических особенностей, досконального изучения эффективности применяющихся антибактериальных препаратов, а также поиска альтернативных подходов к лечению [2].

Метронидазол уже более четырех десятилетий остается препаратом первой линии терапии бактериального вагиноза [3,4]. Уровень приверженности стандартной антибактериальной терапии, согласно данным разных исследователей, широко варьирует и составляет от 46 до 96 % [5,6]. Однако, более чем половина всех пациентов сталкивается с рецидивом в течение полугода, а до 80 % женщин в течение 9 месяцев после лечения [1,3].

На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что бактериальный вагиноз относится к «био пленочным» состояниям, при которых бактерии существуют не изолированно, а в виде агрегаций микроорганизмов, адгезированных к слизистой оболочке влагалища или образующих связи между собой и окруженных полимерным матриксом [1,7]. Матрикс, продуцируемый самими бактериями, состоит из углеводов, белков и нуклеиновых кислот и служит своего рода «скелетом» биопленки, в который внедрены микроорганизмы [7]. Важно отметить, что биопленка не является статичной структурой. Биопленка — это живая и динамичная форма существования, внутри которой бактерии проявляют повышенную клеточную активность, значительно превышающую показатели, наблюдаемые в планктонных формах [8]. Концентрация бактерий в биопленке может достигать  $10^{11}$  КОЕ/мл [9].

Хорошо известно, что биопленка обеспечивает устойчивость бактерий к внутренним и внешним (химическим и механическим) факторам, что в свою очередь

ночной формой рецидивирующего бактериального вагиноза к монотерапии метронидазолом. Это исследование доказывает необходимость поиска альтернативных подходов к лечению и внедрения в клиническую практику средств, направленных на разрушение биопленки.

*Ключевые слова:* бактериальный вагиноз, биопленки, метронидазол, лечение бактериального вагиноза, диагностика бактериального вагиноза, электронная микроскопия.

приводит к снижению эффективности лечения и увеличивает риск рецидива [3,10]. Так, например, показано, что бактерии в условиях биопленки в 1000 раз более устойчивы к антибиотикотерапии по сравнению с планктонными формами [11].

Эти актуальные сведения об этиопатогенезе бактериального вагиноза положили начало изучению антибиопленочных агентов, включая различные антисептики, катионные пептиды, растительные экстракты, пробиотики, поверхностно-активные вещества и, конечно, ферменты, которые могли бы способствовать проникновению в структуру биопленки и влиять как на уровень излечения, так и на риск развития рецидива [12,13]. Несмотря на очевидную перспективу данной группы лекарственных средств в отношении бактериального вагиноза, на сегодняшний день они не включены в перечень рекомендованных препаратов для лечения подобных состояний в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Учитывая вышеизложенное, с позиции современных представлений об этиопатогенезе бактериального вагиноза, обоснован интерес к изучению эффективности уже имеющихся лекарственных средств.

*Цель:* изучить микробиом влагалища и морфологию эпителия влагалища с помощью электронной микроскопии *in vivo* до- и после терапии метронидазолом для оценки его эффективности в лечении биопленочного бактериального вагиноза.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и ООО «Семейная поликлиника №4» г. Королев и одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) Сеченовского Университета (выписка из протокола № 17-23 от 05.10.2023 г.), а также ЛЭК Семейной поликлиники №4 г. Королев (выписка из протокола №175 от 29.02.2024 г.).

В период с июня 2024 г. по апрель 2025 г. в исследование включено 60 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным диагнозом «бактериальный вагиноз», имеющих 3 и более рецидива в анамнезе. Пациентки были пролечены по схеме: метронидазол 500 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней. Для профи-

лактики вульвовагинального кандидоза к терапии добавляли флуконазол, 150 мг, по 1 таблетке внутрь на 1-й и 3-й день лечения. Каждой пациентке были даны разъяснения о возможных побочных эффектах метронидазола (тошнота, головная боль, головокружение, дисгевзия и др.). Все участники исследования были предупреждены о необходимости исключить прием алкогольных напитков на время лечения из-за риска развития дисульфирамоподобной реакции в сочетании с этанолом. При возникновении нежелательных явлений в ходе исследования пациентка информировалась о необходимости незамедлительно сообщить о них исследователю для определения дальнейшей тактики.

Для включения пациентки в исследование соблюдались следующие условия: возраст 18–45 лет, подтвержденный клинико-лабораторными данными диагноз «бактериальный вагиноз», наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

При диагностированных инфекциях, передающихся половым путем, а также при наличии противопоказаний к применяемым препаратам женщины не включались в исследование.

Методами исключения из исследования являлись: добровольный отказ от дальнейшего участия в исследовании, неподтвержденный диагноз БВ по данным лабораторных методов исследования, отсутствие приверженности пациента к лечению, беременность и лактация.

После подписания информированного добровольного согласия пациенткам проводили забор биоматериала для электронной микроскопии соскоба эпителия заднего свода влагалища с целью морфологической оценки слизистой до начала терапии (при 1-ом визите) и после лечения (на 21-й день исследования), а также образцов для расширенной оценки состава микробиома урогенитального тракта женщины методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ, Фемофлор 16, ДНК-технология).

Для электронно-микроскопического исследования материал был получен из заднего свода влагалища с помощью зонда урогенитального «тип В». Полученное свободное отделяемое влагалища и соскоб эпителиальных клеток фиксировали 2,5 %-м раствором глютарового альдегида на какодилатном буфере (рН 7,2) при температуре режиме +4°C в течение 3-х суток и 1 %-м водным раствором четырехоксида осмия при +4°C в течение часа, дегидратировали в восходящей концентрации этилового спирта и ацетоне и заливали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы были получены на микротоме «UltraCut III» («Reichert Jung Optische Werke AG», Австрия), докра-

шивали цитратом свинца («Serva», Германия) и просматривали в электронном микроскопе JEM-1014 («JEOL», Japan), снабженного камерой «Orius SC1000 W» («Gatan»).

На основании данных электронной микроскопии все пациентки ретроспективно были разделены на 2 группы по признаку наличия или отсутствия биопленок: I группа — «биопленочный» БВ, II группа — «небиопленочный» БВ.

Забор биоматериала для полимеразной цепной реакции проводился с заднего свода влагалища с помощью зонда урогенитального тип «Д-1» и помещался в одноразовые эппендровы с транспортной средой «СТОП-Ф». Хранение образцов производилось в соответствии с инструкцией, транспортировка осуществлялась при соблюдении необходимого температурного режима в течение 24–48 часов от момента получения.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных данных оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Нормально распределённые данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) (95 %ДИ (доверительный интервал)), отличные от нормального — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. При сравнении двух групп рассчитывалось отношение шансов и 95 % доверительный интервал. Для таблиц сопряженности использовали  $\chi^2$ -Пирсона (ожидаемые частоты  $\geq 10$ ) или точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления  $< 10$ ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включено 60 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с лабораторно подтвержденным бактериальным вагинозом. Две пациентки были исключены из наблюдения по причине несоблюдения схемы терапии, таким образом основной этап терапии завершило 58 женщин, данные которых использовались для статистической обработки и анализа результатов. Средний возраст составил 29,5 лет (Q1–Q3 = 26,0–38,0).

Ключевым методом диагностики, который применялся в данном исследовании — трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), с помощью которой удалось определить «биопленочную» форму бактериального вагиноза, а также отследить динамику морфологической структуры биопленки в динамике (до и после курса анти-

бактериальной терапии). Под биопленкой в ходе исследования принималось скопление бактерий, чаще гетерогенной формы, заключенных в волокнистый матрикс.

Из 58 образцов, полученных при первом визите от женщин с лабораторно верифицированным бактериальным вагинозом, в 36 случаях (62,1 %; 95 %ДИ: 48,4–74,5) методом трансмиссионной электронной микроскопии были обнаружены биопленки. Данные пациентки составили I группу (n=36). На рис. 1а представлены колонии микроорганизмов, плотно располагающихся друг к другу. На рис. 1б фрагмент колонии микроорганизмов различной морфологии, соединенных волокнистым матриксом, что достоверно верифицирует матрикс биопленки, который служит ее «каркасом». У 22 пациенток (37,9 %; 95%ДИ: 25,5–51,6) обнаружены скопления микроорганизмов, однако без визуализации волокнистого матрикса, что свидетельствует о «небиопленочном» бактериальном вагинозе. Данные пациентки вошли в состав II группы (n=22).

Повторное морфологическое исследование эпителия заднего свода влагалища на 21-й день исследования подтвердило присутствие биопленок у 32 из 36 пациенток I группы (88,9 %), у которых ранее она была выявлена. Как видно на рис. 2, в материале той же пациентки после семидневного курса таблетированной формы метронидазола, структура биопленки осталась неизменной после лечения. Следует отметить, что благодаря возможностям трансмиссионной электронной микроскопии у некоторых пациенток удалось обнаружить присутствие биопленки в складках (криптах) эпителиальных клеток влагалища. У 4-х из 36 (11,1 %) пациенток I группы отмечено исчезновение биопленки в ходе лечения, при этом у 3-х из 36 больных (8,3 %) I группы, по данным электронной микроскопии выявлены: чистый эпителий с единичными бактериями (планктонные формы микроорганизмов, в том числе лактобактерии) (рис. 3). Аналогичное лабораторное заключение было получено у большинства пациенток II группы (n=14, 63,6 %). У одной женщины с «биопленочным» бактериальным ваги-

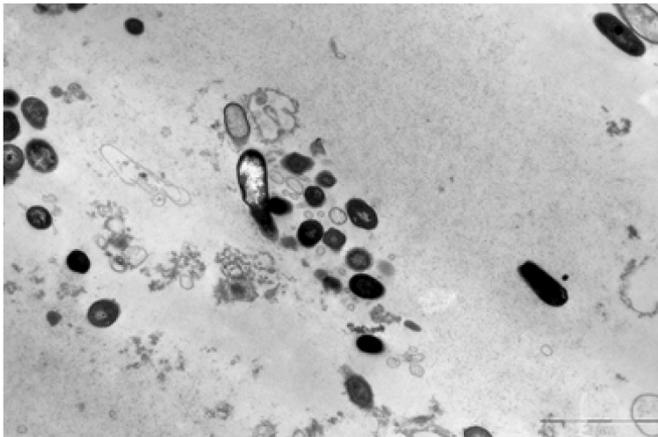


Рис.1а. Соскоб эпителия заднего свода влагалища у пациентки.  
Размер масштабной линейки — 2 мкм.

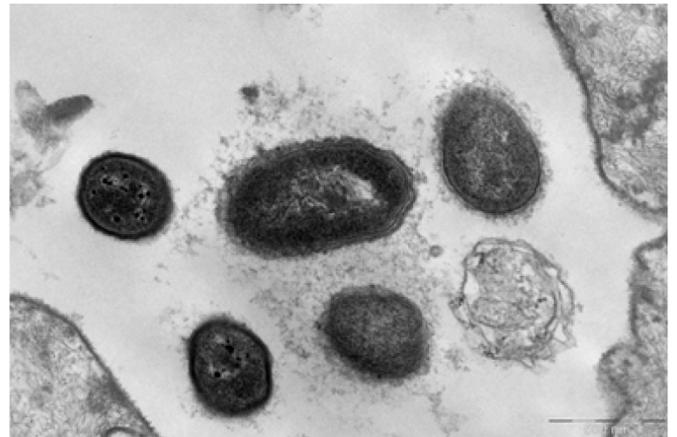


Рис. 1б. Микрофотограмма образца соскоба эпителия заднего свода влагалища у пациентки.  
Размер масштабной линейки — 500 нм.

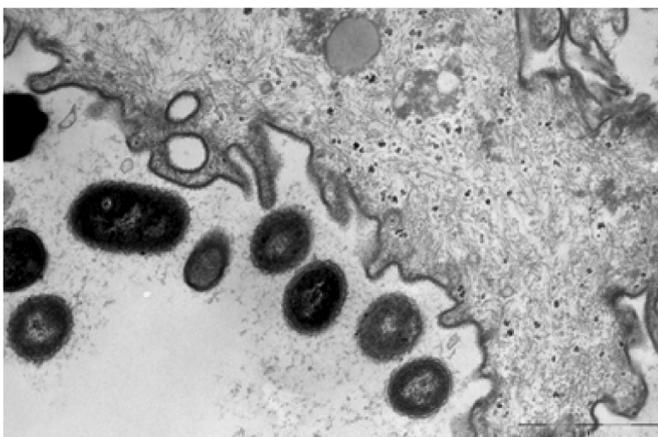


Рис. 2. Соскоб эпителия заднего свода влагалища у пациентки после лечения семидневным курсом перорального метронидазола. Биопленки на эпителии.  
Размер масштабной линейки — 1 мкм.

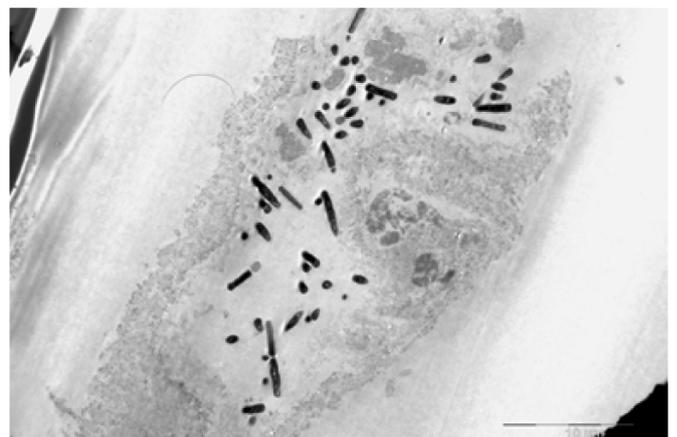


Рис. 3. Соскоб эпителия заднего свода влагалища у пациентки после лечения семидневным курсом перорального метронидазола. Лактобактерии.  
Размер масштабной линейки — 10 мкм.

нозом и у 8 с «небиопленочным» бактериальным вагинозом сохранялись скопления гетерогенных по форме микробов, но говорить о биопленке в данном случае неправомерно из-за отсутствия ее основного компонента — матрикса.

Второй метод диагностики в данном исследовании — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени — позволил качественно и количественно оценить микробный состав влагалища. У всех пациенток наблюдалось снижение абсолютного количества лактобактерий во влагалище и их замещение облигатными анаэробами. Частота выявления облигатно-анаэробных микроорганизмов у пациенток до и после лечения представлена в таблице 1. Наиболее часто у пациенток обеих групп выявлялась *Gardnerella vaginalis* (совместно с *Prevotella bivia* и *Porphyromonas spp.*), которая обнаружена у 57 из 58 женщин (98,3 %), *Eubacterium spp.* (n=52, 89,7 %), группа бактерий *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* (n=37, 63,8 %), а также *Atopobium vaginae/Fannyhessea vaginae* (n=36, 62,1 %). Реже всего, только у 18 женщин (31 %), выявлялась группа микроорганизмов *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* Частота выявления облигатно-анаэробных микро-

организмов до лечения у пациенток I и II групп сопоставима (p>0,05).

Повторная оценка методом ПЦР-РВ проводилась через 3 недели от начала терапии, или на 21-й день исследования. Полная нормализация микробиома (абсолютный нормоценоз, *Lactobacillus spp.* >80 %, отсутствие облигатно-анаэробной флоры или ее количество менее 0,1 %) по данным ПЦР-РВ зафиксирована только у 13 из 58 пациенток (22,4 %), у других участниц исследования сохранялась облигатно-анаэробная флора (таблица 1). Стоит отметить, что *Gardnerella vaginalis* (совместно с *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*), *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.* (вместе с *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*), а также *Atopobium vaginae/Fannyhessea vaginae* достоверно чаще выявлялись в группе пациенток с «биопленочным» бактериальным вагинозом после курса терапии (p <0,05)

Стоит отметить, что *Gardnerella vaginalis* (совместно с *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*), *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.* (вместе с *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*), а также *Atopobium vaginae/Fannyhessea vaginae* достоверно чаще выявлялись в группе пациенток с «биопле-

Таблица 1.

Частота выявления облигатно-анаэробных микроорганизмов по данным полимеразной цепной реакции (Фемофлор 16) у женщин с «биопленочным» (группа I) и «небиопленочным» (группа II) бактериальным вагинозом до и после семидневной терапии пероральным метронидазолом.

\* — различия показателей статистически значимы (p <0,05)

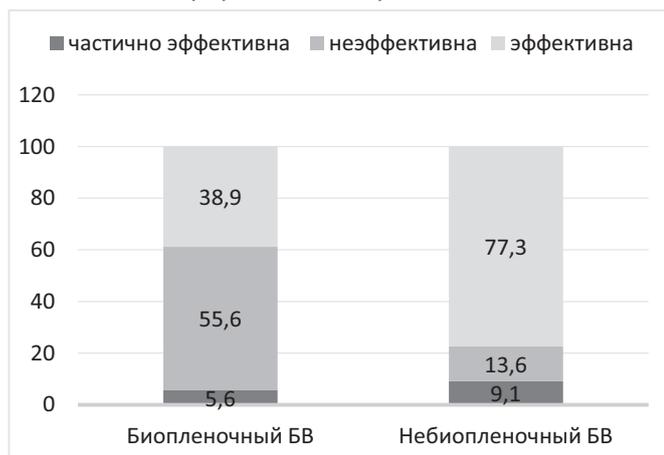
Выявленный показатель	До лечения				После лечения			
	группа		ОШ (95% ДИ)	p	группа		ОШ (95% ДИ)	p
	I	II			I	II		
<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas spp.</i>	36 (100,0)	21 (95,5)	5,09 (0,2–130,7)	0,33	27 (75,0)	9 (40,9)	0,4 (1,4–13,5)	0,01*
<i>Eubacterium spp.</i>	33 (91,7)	19 (86,4)	1,7 (0,3–9,5)	0,52	28 (77,8)	7 (31,8)	7,5 (2,3–24,7)	<0,001*
<i>Sneathia spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>	12 (33,3)	6 (27,3)	1,3 (0,4–4,3)	0,63	6 (16,7)	2 (9,1)	2,0 (0,4–10,9)	0,42
<i>Megasphaera spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Dialister spp.</i>	25 (69,4)	12 (54,5)	1,89 (0,6–5,7)	0,25	21 (58,3)	6 (27,3)	3,7 (1,2–11,8)	0,02*
<i>Lachnobacterium spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>	20 (55,6)	8 (36,4)	2,19 (0,7–6,5)	0,16	10 (27,8)	3 (13,6)	2,4 (0,6–10,1)	0,22
<i>Mobiluncus spp.</i> , <i>Corinebacterium spp.</i>	23 (63,9)	11 (50,0)	1,77 (0,6–5,2)	0,29	16 (44,4)	6 (27,3)	2,1 (0,7–6,7)	0,19
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	19 (52,8)	10 (45,5)	1,34 (0,5–3,9)	0,59	14 (38,9)	4 (18,2)	2,86 (0,8–10,2)	0,11
<i>Atopobium vaginae</i>	25 (69,4)	11 (50,0)	2,3 (0,8–6,8)	0,14	15 (41,7)	3 (13,6)	4,52 (1,1–18,1)	0,03*

ночным» бактериальным вагинозом ( $p < 0,05$ ) после лечения.

Результаты лечения, основанные на определении соотношений нормальной и условно-патогенной микрофлоры, у пациенток I и II групп продемонстрированы на диаграмме 1. Из 58 завершивших исследование женщин терапия оказалась эффективной у 14-ти из 36 (38,9 %) пациенток I группы и у 17-ти из 22 (77,3%) во II группе ( $p < 0,05$ ). В случае «биопленочного» бактериального вагиноза достоверно чаще наблюдалась неэффективность терапии (55,6 %) по сравнению с группой без биопленок (13,6 %),  $p < 0,05$ . Частично неэффективной была признана терапия, при которой отмечалась тенденция к росту *Lactobacillus* spp., однако их доля не достигла целевого значения (абсолютный нормоценоз, *Lactobacillus* spp. > 80 %), что зафиксировано в 4-х случаях в равном количестве среди пациенток обеих групп.

Диаграмма 1.

Оценка эффективности терапии у женщин с «биопленочным» ( $n=36$ ) и «небиопленочным» ( $n=22$ ) бактериальным вагинозом после семидневного курса перорального метронидазола



Обращает на себя внимание факт выявления биопленок на слизистой эпителии влагалища у 10 женщин с полной нормализацией микробиома после лечения по данным ПЦР-РВ (абсолютный нормоценоз).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало недостаточную эффективность монотерапии (метронидазол) у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, особенно в ситуации его «биопленочных» форм.

### Обсуждение

Высокий уровень рефрактерных и рецидивирующих форм бактериального вагиноза ставит под сомнение имеющиеся терапевтические схемы и актуализирует задачу углубленного анализа причин их неэффектив-

ности. В качестве объяснения высоких показателей рецидивов можно выделить несколько причин: развитие бактериальной резистентности к обычно используемым антибактериальным препаратам, снижение их биодоступности из-за защитного эффекта невосприимчивых видов и/или наличие биопленки при БВ, которая затрудняет искоренение инфекции [12]. Биопленка, согласно современным представлениям, играет ключевую роль в патогенезе бактериального вагиноза и рассматривается как одна из основных причин неудач лечения и развития обострений [14,15]. С «биопленочными» формами бактериального вагиноза сталкивается, по данным литературы, до 90 % пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом [1], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами: у 62,1% пациенток удалось верифицировать биопленки.

По данным отечественных клинических рекомендаций, а также согласованному с ВОЗ руководству Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI) метронидазол остается «золотым стандартом» в лечении бактериального вагиноза с наивысшим из всех возможных уровнем доказательности (IA), эффективность которого по разным данным колеблется от 46 до 96 % [5]. В нашей работе эффективность монотерапии метронидазолом, в том числе частичная нормализация микробиома, достигнута в 60,3 % наблюдений, что может быть связано с выявленным более чем в половине случаев «биопленочным» бактериальным вагинозом, так как именно при этой форме синдрома успех терапии наступает значительно реже. Таким образом, правомерно сказать о значительной роли биопленки в снижении эффективности терапии за счет замедления диффузии антимикробного препарата, неспособности достичь клеток-мишеней в глубоких слоях биопленки, снижения метаболической активности клеток, а также наличия устойчивости бактерий в биопленке [12, 16].

По результатам проведенного исследования, у части пациенток после окончания курса монотерапии метронидазолом трансмиссионная электронная микроскопия определяла присутствие биопленок, несмотря на абсолютный нормоценоз по результатам ПЦР-РВ, что согласуется с данными других исследователей. Так, например, А. Свидзински с соавт. установили, что биопленка может быть временно подавлена во время лечения метронидазолом, однако после окончания курса способна восстанавливать свою целостность [14]. Таким образом, данная группа женщин входит в группу риска по развитию рецидива бактериального вагиноза.

Кроме того, в нашей работе не отмечена эффективность терапии у 13,6 % пациенток с «небиопленочным» бактериальным вагинозом, а у 9 % женщин той же группы (группа II) повышение доли лактобактерий было не-

полным и не достигло целевого уровня (*Lactobacillus* spp. >80 %). Нельзя не учитывать возможное снижения чувствительности бактерий к действующему препарату, учитывая повсеместный рост антибиотикорезистентности [17]. Так, например, согласно данным исследования, известно, что изоляты *Gardnerella* устойчивы к метронидазолу в 59,8 % случаях [18].

### Заключение

Проведенное исследование не отрицает эффективность метронидазола в лечении бактериального вагиноза, однако наглядно демонстрирует его слабые стороны особенно в отношении «био пленочных» форм бактериального вагиноза.

Применение трансмиссионной электронной микроскопии позволяет произвести достоверное выявление биопленок у пациенток с рецидивирующими и рефрактерными к лечению формами бактериального вагиноза.

Принимая во внимание тенденцию к росту резистентности бактерий к противомикробным препаратам, формирование микроорганизмами биопленок как эффективной стратегии выживания, а также возможность сочетания этих двух факторов, необходимы дальнейшие исследования в этой области и внедрение новых, альтернативных, действенных лекарственных препаратов в рутинную практику, чтобы обеспечить пациентам надежду на долгосрочное излечение и повысить качество оказания медицинской помощи данной категории больных.

### ЛИТЕРАТУРА

- Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Федотова А.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2018; (4): 97–100.
- Sobel J.D. Biofilm in Bacterial Vaginosis: A Legitimate Therapeutic Challenge? *J. Infect Dis.* 2025; 231(1): 40–43. DOI: 10.1093/infdis/jiae135. PMID: 38680028.
- Gao M., Manos J., Whiteley G., et al. Antibiofilm Agents for the Treatment and Prevention of Bacterial Vaginosis: A Systematic Narrative Review. *J. Infect Dis.* 2024; 230(3): e508–e517. doi: 10.1093/infdis/jiae134.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз». [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/206\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/206_2) (дата обращения: 06.05.2025)
- Muñoz-Barreno A., Cabezas-Mera F., Tejera E., et al. Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(8): 978. DOI: 10.3390/antibiotics10080978.
- Raba G., Durkech A., Malik T., et al. Efficacy of Dequalinium Chloride vs Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(5): e248661. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.8661.
- Брагина Е.Е., Спивак Л.Г., Газимиев М.А., Евдокимов М.С., Мхитарян О.А. Воздействие бовгиалуронидазы азоксимера на бактериальные биопленки в эякуляте пациентов с хроническим простатитом. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2023;16(3): 8792.
- Lichtenberg M., Coenye T., Parsek M.R., Bjarnsholt T., Jakobsen T.H. What's in a name? Characteristics of clinical biofilms. *FEMS Microbiol Rev.* 2023; 47(5): fuad050. DOI: 10.1093/femsre/fuad050. PMID: 37656883; PMCID: PMC10503651.
- Росоловская К.А., Трифонова Н.С., Гадаева И.В., Спивак Л.Г. Биопленки бактериального вагиноза — мишень для терапевтического новаторства. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2024;11(4):406415.
- Chowdhury D., Rahman A., Hu H., Jensen S.O., Deva A.K., Vickery K. Effect of disinfectant formulation and organic soil on the efficacy of oxidizing disinfectants against biofilms. *J. Hosp Infect.* 2019 Sep;103(1): e33–e41. doi: 10.1016/j.jhin.2018.10.019. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30391488.
- Rather M.A., Gupta K., Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol.* 2021 Dec;52(4):1701–1718. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34558029; PMCID: PMC8578483.
- Sousa L.G.V., Pereira S.A., Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. *Microb Biotechnol.* 2023 Jul;16(7):1423–1437. doi: 10.1111/1751-7915.14261. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37042412; PMCID: PMC10281382.
- Chacra L.A., Fenollar F., Diop K. Bacterial vaginosis: what do we currently know? *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:672429.
- Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Doerffel Y., Scholze J., et al. (2008). An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198 (1), 1–6. 10.1016/j.ajog.2007.06.039
- Verstraelen H., Swidsinski A. (2019). The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis, and treatment: 2018 update. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 32 (1), 38–42. 10.1097/QCO.0000000000000516
- Schuyler J.A., Mordechai E., Adelson M.E., Sobel J.D., Gyax S.E., Hilbert DW. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of *Gardnerella vaginalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan;84(1):1–3. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.006. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26514076.
- Joseph R.J., Ser H.L., Kuai Y.H., et al. Finding a balance in the vaginal microbiome: how do we treat and prevent the occurrence of bacterial vaginosis? *Antibiotics* 2021; 10:15.
- Knupp de Souza D.M., Diniz C.G., Filho D.S., Andrade de Oliveira L.M., Coelho D.M., Talha L.S., Nascimento T.C., Ferreira-Machado A.B., Silva V.L. Antimicrobial susceptibility and vaginolyisin in *Gardnerella vaginalis* from healthy and bacterial vaginosis diagnosed women. *J. Infect Dev Ctries.* 2016 Sep 30;10(9):913–919. doi: 10.3855/jidc.7161. PMID: 27694723.

© Росоловская Ксения Антоновна (dr.rossolovskaya@yandex.ru); Трифонова Наталья Сяитовна (trifonova.nataly@mail.ru); Брагина Елизавета Ефимовна (bragor@mail.ru); Гадаева Ирина Викторовна (gadaeva-gin@gmail.com); Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru); Спивак Леонид Григорьевич (leonid.spivak@gmail.com)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»