

### Уважаемый коллега!

Вы держите в руках учебное пособие «Бактериальный вагиноз. Современные стратегии восстановления и сохранения здоровой микробиоты влагалища». Подводя краткий итог тому, что изложено в этой книге, подчеркнем, что бактериальный вагиноз – заболевание, которое все еще недостаточно изучено, его частота увеличивается в популяции женщин, а рекомендуемые средства лечения не всегда эффективны, что приводит к развитию рецидивов. Основная причина этого заболевания – дисбиоз, состояние микрофлоры влагалища, характеризующееся количественными и качественными изменениями.

Новые подходы к терапии бактериального вагиноза, изложенные в пособии, обеспечивают персонифицированный подход к каждой пациентке, что несомненно будет способствовать улучшению результатов лечения и предупреждению рецидивов, а также профилактике осложнений, обусловленных этим загадочным заболеванием.

Однако мы не можем останавливаться на достигнутом и поэтому, объединяя богатый собственный, отечественный и зарубежный опыт с новыми идеями, будем стремиться к совершенствованию терапевтических стратегий, поиску новых средств и методов лечения бактериального вагиноза, улучшению организации медицинской помощи женщинам.

Желаем Вам успехов в работе и надеемся, что наш труд окажет Вам в этом необходимую помощь.

*Г.Б. Дикке*



9 785990 952485

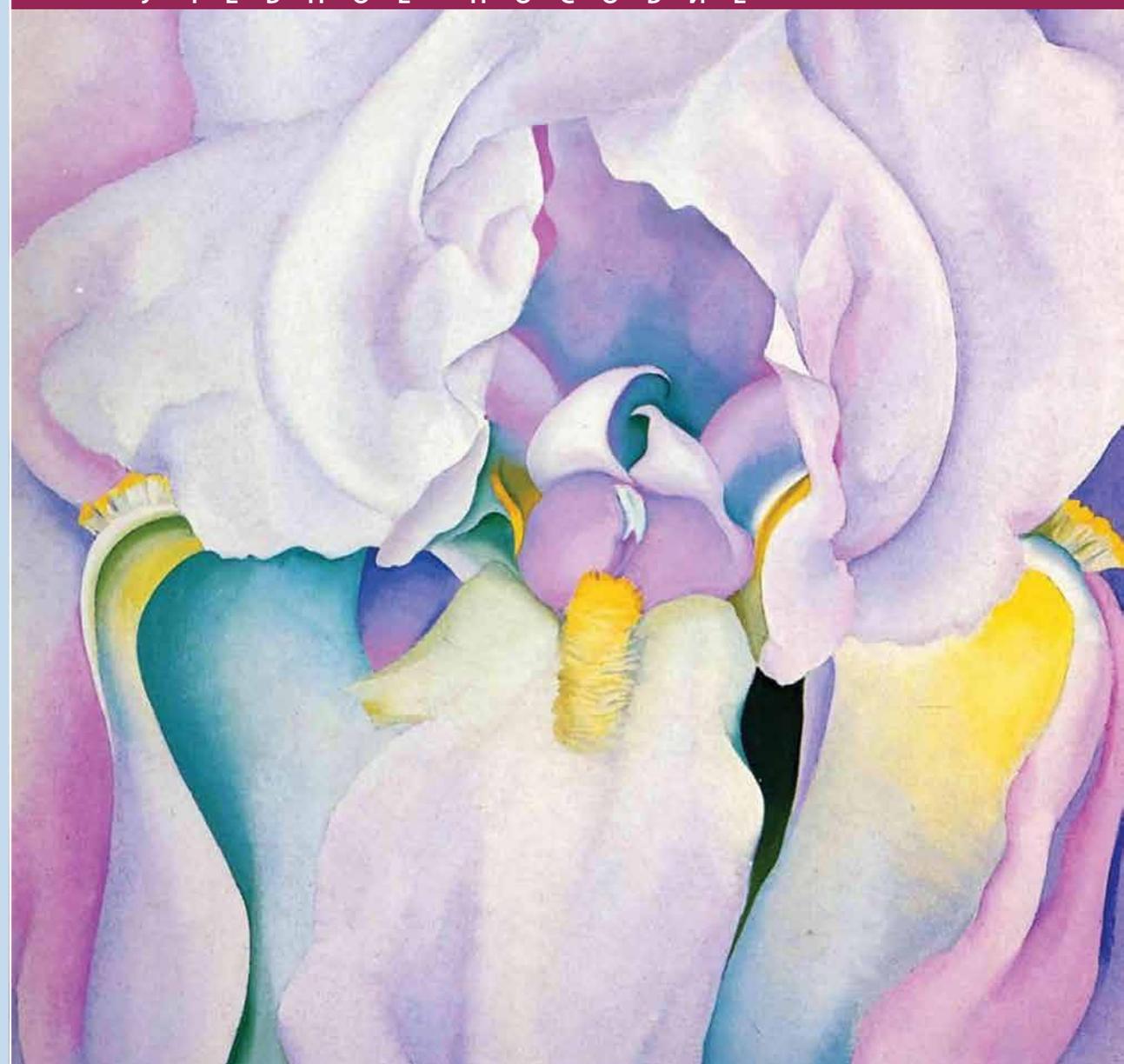
СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ И СОХРАНЕНИЯ  
ЗДОРОВОЙ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

# БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
И СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВОЙ МИКРОБИОТЫ  
ВЛАГАЛИЩА

У Ч Е Б Н О Е П О С О Б И Е



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)  
Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

# Бактериальный вагиноз

Современные стратегии восстановления и сохранения  
здоровой микробиоты влагалища

## **Учебное пособие**

для ординаторов и слушателей дополнительного  
профессионального образования по специальностям:

31.08.01 «Акушерство и гинекология»

31.08.55 «Колопроктология»

31.08.32 «Дерматовенерология»

31.08.54 «Общая врачебная практика»

**Авторы:** Г.Б. Дикке, Р.С. Козлов, П.В. Царьков, А.А. Олина, М.А. Гомберг, И.В. Кузнецова, А.А. Хрянин, Е.С. Ворошила, Н.В. Шперлинг, А.М. Зиганшин, В.А. Мудров, Т.Н. Бебнева, В.В. Остроменский, А.А. Суханов, С.И. Бархатов, В.В. Балабан

**Рецензенты:**

*Луцевич Олег Эммануилович*, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России;

*Половинкин Вадим Владимирович*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, главный внештатный колопроктолог Минздрава Краснодарского края

Б19 **Бактериальный вагиноз. Современные стратегии восстановления и сохранения здоровой микробиоты влагалища: Учебное пособие** / Г.Б. Дикке, Р.С. Козлов, П.В. Царьков и др. – М.: АБВ-пресс, 2024. – 204 с. : ил.

ISBN 978-5-9909524-8-5

**Рекомендовано**

Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям 31.08.01 «Акушерство и гинекология», 31.08.55 «Колопроктология», 31.08.32 «Дерматовенерология», 31.08.54 «Общая врачебная практика» (протокол № 2762 7 КУ от 20 июня 2024 г.).

Данное издание является объектом авторского права.

Учебное пособие составлено с учетом требований Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальностям: 31.08.01 «Акушерство и гинекология» (уровень подготовки кадров высшей квалификации), утвержденной приказом Минобрнауки от 9 января 2023 г. № 6; 31.08.55 «Колопроктология», утвержденной приказом Минобрнауки от 25 августа 2014 г. № 1098; 31.08.32 «Дерматовенерология», утвержденной приказом Минобрнауки от 25 августа 2014 г. № 1074; 31.08.54 «Общая врачебная практика», утвержденной приказом Минобрнауки от 9 января 2023 г. № 16.

Представленные материалы предназначены для формирования трудовых функций в соответствии с требованиями профессиональных стандартов по специальностям: врач-акушер-гинеколог, утвержденной приказом Минтруда России от 19 апреля 2021 г. № 262; врач-колопроктолог, утвержденной приказом Минтруда России от 11 февраля 2019 г. № 69н; врач-дерматовенеролог, утвержденной приказом Минтруда России от 14 марта 2018 г. № 142н; врач общей практики (семейный врач), проект приказа Минтруда России подготовлен 27 ноября 2018 г.

Учебное пособие содержит сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине, современных методах диагностики и лечения бактериального вагиноза.

*Все права защищены. Никакая часть данного издания не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

УДК 618.1

ББК 57.1



© Г.Б. Дикке, Р.С. Козлов, П.В. Царьков, А.А. Олина, М.А. Гомберг, И.В. Кузнецова, А.А. Хрянин, Е.С. Ворошила, Н.В. Шперлинг, А.М. Зиганшин, В.А. Мудров, Т.Н. Бебнева, В.В. Остроменский, А.А. Суханов, С.И. Бархатов, В.В. Балабан, 2024

© ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2024

---

## Коллектив авторов

**Дикке Галина Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», заслуженный деятель науки и образования, эксперт РАН, временный советник ВОЗ по проблеме профилактики ИППП/ВИЧ и нежеланной беременности, руководитель научно-образовательного проекта NOTA BENE, главный редактор издания «Акушерство и гинекология сегодня» (Санкт-Петербург)

**Козлов Роман Сергеевич**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности, заслуженный деятель науки Российской Федерации (Смоленск)

**Царьков Петр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета (Москва)

**Олина Анна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург), профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь)

**Гомберг Михаил Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы», президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ» (Москва)

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**, доктор медицинских наук, профессор, президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов (МАГЭТ), главный редактор журнала Women's clinic (Москва)

**Хрянин Алексей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов» (Новосибирск)

**Ворошилина Екатерина Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая лабораторным отделением Медицинского центра «Гармония» (Екатеринбург)

**Шперлинг Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической медицины Университета «Реавиз» (Санкт-Петербург)

**Зиганшин Айдар Миндиярович**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа)

**Мудров Виктор Андреевич**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)

**Бибнева Тамара Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва)

**Остроменский Владимир Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» (Санкт-Петербург)

**Суханов Антон Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением гинекологии ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень)

**Бархатов Сергей Иванович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва)

**Балабан Владимир Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва)

---

# Оглавление

Предисловие .....	7
Список сокращений.....	8
Введение.....	10
Определение.....	10
Классификация.....	11
Эпидемиология .....	11
Влияние бактериального вагиноза на здоровье и качество жизни женщины ...	12
<b>Глава 1.</b> Факторы защиты и биоценоз влагалища у здоровых женщин .....	14
<b>Глава 2.</b> Этиология и патогенез бактериального вагиноза .....	24
2.1. Факторы риска .....	24
2.2. Этиология .....	28
2.2.1. Динамика представлений об этиологии бактериального вагиноза... ..	28
2.2.2. Современное понимание этиологии бактериального вагиноза ... ..	29
2.3. Патогенез .....	35
<b>Глава 3.</b> Скрининг и диагностика бактериального вагиноза .....	43
3.1. Скрининг .....	43
3.2. Диагностика .....	45
3.2.1. Клиническая картина .....	45
3.2.2. Клинические методы диагностики бактериального вагиноза .....	46
3.3. Лабораторные методы диагностики бактериального вагиноза .....	50
3.4. Молекулярно-биологические методы .....	57
3.4.1. Метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) .....	57
3.4.2. Методы молекулярно-генетического анализа .....	57
3.4.3. Мультиплексная полимеразная цепная реакция в реальном времени .....	57
3.4.4. Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH) .....	70
3.5. Бактериологический (культуральный) метод (не рекомендуется для диагностики бактериального вагиноза) .....	71
3.6. Перспективные направления диагностики и маркеры бактериального вагиноза.....	71

3.7. Стандарт диагностики бактериального вагиноза в Российской Федерации .....	73
3.8. Дифференциальная диагностика .....	74
<b>Глава 4.</b> Лечение бактериального вагиноза .....	79
4.1. Общие положения .....	79
4.2. Лечение бессимптомного бактериального вагиноза .....	79
4.3. Лечение бактериального вагиноза у небеременных женщин репродуктивного возраста .....	82
4.3.1. Рекомендуемые и альтернативные лекарственные средства и схемы лечения бактериального вагиноза .....	82
4.3.2. Другие средства, имеющие показания для лечения бактериального вагиноза .....	109
4.4. Рецидивирующий бактериальный вагиноз .....	114
4.5. Сочетанные вульвовагинальные инфекции .....	121
4.6. Бактериальный вагиноз в особых группах пациентов .....	128
4.6.1. Беременные женщины .....	128
4.6.2. Женщины в постменопаузальном периоде жизни .....	131
4.6.3. ВИЧ-инфицированные женщины .....	133
4.6.4. Женщины, инфицированные ВПЧ .....	134
4.6.5. Женщины с гинекологическими заболеваниями .....	138
<b>Глава 5.</b> Многообразие выбора против штампов продвижения .....	145
<b>Глава 6.</b> Профилактика бактериального вагиноза. Интимная гигиена .....	154
6.1. Профилактика бактериального вагиноза .....	154
6.2. Интимная гигиена .....	154
6.2.1. Ежедневная интимная гигиена женщин .....	154
6.2.2. Интимная гигиена женщин во время лечения бактериального вагиноза и других инфекций .....	161
6.2.3. Депиляция и эпиляция интимной зоны .....	167
6.2.4. Гигиена женщин во время менструации .....	171
Перспективы дальнейших исследований .....	176
Заключение .....	177
Тестовые задания .....	178
Ситуационные задачи .....	180
Список литературы .....	183

---

# Предисловие

Данное учебное пособие дополняет основные учебные материалы в целях, обеспечивающих освоение профессиональных компетенций с учетом конкретного вида (видов) деятельности в различных медицинских организациях, и предназначено для ординаторов, обучающихся по программам первичной переподготовки специалистов, а также слушателей курсов повышения квалификации, дополнительного профессионального образования.

Учебное пособие содержит информацию по программе преподавания акушерства и гинекологии в медицинских вузах, обучающихся по программе дополнительного профессионального образования, и дополнительные сведения по справочным материалам для врачей-акушеров-гинекологов. В пособии изложены основные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики бактериального вагиноза. Материал дополнен рисунками и таблицами, которые облегчают восприятие. Большое количество научно-практической информации представляет интерес для врачей-акушеров-гинекологов, занимающихся клинической практикой.

Знания, которые обучающийся получит при изучении нозологии, представленной в данном учебном пособии, будут востребованы в решении практических задач профессиональной деятельности специалистов акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, колопроктологов и врачей общей практики.

---

# Список сокращений

- АБ – антибиотики
- АБТ – антибактериальная терапия
- АВ – аэробный вагинит
- ББВ – бессимптомный бактериальный вагиноз
- БВ – бактериальный вагиноз
- БМПА – бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний
- ВВА – вульвовагинальная атрофия
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВП – инфекционно-воспалительный процесс
- ИЛ – интерлейкин
- ИМП – инфекции мочевыводящих путей
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ИФН – интерферон
- КВВ – кандидозный вульвовагинит
- ЛС – лекарственное средство
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация
- МК – молочная кислота
- ОБМ – общая бактериальная масса
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ПВИ – папилломавирусная инфекция
- ПВЙ – повидон-йод
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЯНЛ – полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты
- РБВ – рецидивирующий бактериальный вагиноз
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- рРНК – рибосомные рибонуклеиновые кислоты
- РШМ – рак шейки матки
- СВВИ – сочетанные вульвовагинальные инфекции
- УПМ – условно-патогенная микрофлора
- ФНО – фактор некроза опухоли

ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN, cervical intraepithelial neoplasia)  
AMP – antimicrobial peptides (антимикробные пептиды)  
FISH – fluorescence *in situ* hybridization (флуоресцентная гибридизация *in situ*)  
Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин)  
MBEC – minimum biofilm eradication concentration (минимальная концентрация уничтожения биопленки)  
NK – natural killers (натуральные киллеры)  
slg – secretory immunoglobulin (секреторный иммуноглобулин)  
SLPI – secretory inhibitor of leukocyte proteases (секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз)  
Th – Т-лимфоциты хелперы  
Treg – регуляторные Т-клетки  
VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

**Общественные профессиональные организации и ассоциации:**

РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов  
РОДВК – Российское общество дерматовенерологов и косметологов  
BASNH – British Association for Sexual Health and HIV (Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ)  
CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США)  
DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Немецкое общество гинекологии и акушерства)  
FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)  
ISSVD – International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (Международное общество по исследованию вульвовагинальных заболеваний)  
IUSTI – International Union against Sexually Transmitted Infections (Международный союз против инфекций, передаваемых половым путем)  
MECA – Committee from the countries of the Middle East and Central Asia (Комитет из стран Ближнего Востока и Центральной Азии)  
OEGGG – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Австрийское общество гинекологии и акушерства)  
RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists (Королевский колледж акушеров и гинекологов, Великобритания)  
SGGG – Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Швейцарское общество гинекологии и акушерства)  
WHO – World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

# Введение

## Определение

Термин «бактериальный вагиноз» (БВ) был принят на I Международном симпозиуме по вагинальному бактериозу в Швеции (1984) и заменил прежние названия заболевания: «неспецифический вагинит», «гарднереллезный вагинит» и «вагинальный бактериоз». Определение «*бактериальный*» стало означать резкое увеличение количества факультативных и облигатных анаэробных бактерий, а термин «*вагиноз*» – отсутствие клинических и лабораторных признаков воспаления слизистой оболочки влагалища.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК, 2022), «БВ – это невоспалительный синдром, характеризующийся дисбиозом вагинальной микробиоты, выраженный в снижении количества лактобактерий (вплоть до их полного исчезновения) и увеличении количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов».

Однако данное определение нельзя считать исчерпывающим. Представление о невоспалительном характере БВ сформировалось ввиду отсутствия видимой воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища и лейкоцитарной реакции (Anahtar M.N., 2015; Хрянин А.А., 2021). Исследования последних лет все больше подвергают его сомнению, и мнение авторов склоняется в пользу оценки его как воспалительного синдрома с субклиническим течением на основании присутствия отдельных клинических признаков воспаления и выявления провоспалительных цитокинов в вагинальном секрете, продуцируемых Т-хелперными клетками 1-го типа (Th1) (Thurman A.R., 2015; Kalia N., 2019; Qulu W.P., 2023).

Характерной чертой БВ является нарушение микробного баланса – дисбиоз – большое микробное разнообразие во влагалищном биотопе и чрезмерно высокая концентрация облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Дисбиоз (дисбактериоз) рассматривается как изменение количественного и качественного состава, а также свойств (метаболической активности) локальной микрофлоры различных нестерильных полостей организма (Хрянин А.А., 2014; DeGruttola A.K., 2016). По мнению Petersen C. и Round J.L. (2014), в широком смысле «дисбактериоз – это любое изменение состава резидентных комменсальных сообществ по сравнению с сообществом, обнаруженным у здоровых людей».

Европейские клинические рекомендации (European Guideline IUSTI/WHO, 2018) подтверждают, что «БВ – это дисбактериоз вагинальной микробиоты. Он характеризуется чрезмерным ростом преимущественно анаэробных микроорганизмов (например, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Fannyhessea (Atopobium) vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp.) во влагалище, что приводит к замещению лактобактерий и повышению pH влагалища». Однако и данное положение нельзя рассматривать как определение БВ, так как оно характеризует лишь его этиологию и не отражает другие аспекты заболевания.

Многочисленные исследования демонстрируют, что ведущая роль в инициации и развитии БВ принадлежит *G. vaginalis*. В ряде работ отмечается, что БВ представляет собой дисбаланс нормальной флоры влагалища со снижением концентрации лактобактерий и увеличением смешанной флоры – аэробных, анаэробных и микроаэрофильных видов (Ray C.G., 2014; Seth A.R., 2017). При этом исследования, проведенные A. Swidsinski с соавт. (2005), убедительно показали, что важной характеристикой данного заболевания является биопленка, которая формируется *G. vaginalis* и другими БВ-ассоциированными микроорганизмами.

Хотя БВ строго не считается инфекцией, передаваемой половым путем, это заболевание определено связано с сексуальной активностью (IUSTI/WHO, 2018). Все компоненты полимикробной биопленки переносятся посредством «ключевых» клеток во время сексуального контакта, а обмен БВ-ассоциированными бактериями между сексуальными партнерами очевиден и подтвержден в исследованиях последних лет, в том числе и отечественными авторами (Гомберг М.А., 2020).

С другой стороны, «резкое снижение содержания лактобактерий во влагалищном содержимом или даже их отсутствие» не подтверждается современными методами исследования, поскольку выявлено не исчезновение лактобактерий, а снижение их количества, особенно тех лактобактерий, которые обладают защитным действием, обеспечивая колонизационную резистентность (*L. crispatus*) и преобладание в структуре микробиоты тех лактобактерий (например, *L. iners*), которые более толерантны к другим микробам, что и способствует размножению условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и развитию БВ. Это положение подчеркивают эксперты Международного общества по исследованию вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD), указывая на то, что «БВ – полимикробное заболевание с изменением состава вагинального микробиома и отсутствием **защитных** лактобактерий» (ISSVD, Vieira-Baptista P., 2023). На «вытеснение **защитных** лактобактерий во влагалищном секрете» указывают также клинические рекомендации Немецкого, Австрийского и Швейцарского обществ гинекологии и акушерства (DGGG/OEGGG/SGGG, 2023).

Следует отметить, что в мире существуют региональные особенности в отношении того, что можно признать нормой в плане состава вагинальной микробиоты. Описано 5 типов микробных сообществ во влагалище, причем в 4 из этих типов доминируют лактобактерии, а для одного из типов наличие лактобактерий не является обязательным (Smith S., 2016).

Таким образом, не претендуя на «определение», но формулируя смысл термина «бактериальный вагиноз» с позиции современных знаний о нем, считаем, что БВ – это инфекционный полимикробный биоплёночный синдром, связанный с половой активностью, вызываемый вирулентными видами *Gardnerella vaginalis* и сопровождающийся нарушением баланса естественной вагинальной флоры (дисбиоз) – увеличением общего количества условно-патогенных бактерий с преобладанием анаэробных, снижением количества «защитных» лактобактерий, характеризующийся субклиническим воспалением.

## Классификация

По мнению Gregor Reid (2018), полный ответ на вопрос «Бактериальный вагиноз – это заболевание?» на сегодня получить невозможно, что отражает использование в литературе таких терминов, как «заболевание, воспаление, инфекция, дисбактериоз, расстройство, состояние, патологические выделения» или даже «нормальное состояние». Автором отмечается отсутствие в сообщениях единообразия признаков и симптомов БВ, а также аберраций (патологических изменений) во влагалище. Существует большое количество синонимов – анаэробный вагиноз, неспецифический вагинит, гарднереллез, аминокольпит, дисбактериоз влагалища, многие из которых сегодня не употребляются в научной литературе, но еще иногда встречаются в клинической практике.

Сомнения в том, является ли БВ отдельной нозологией связаны с его высокой распространенностью, низкой надежностью диагностических критериев, частыми неудачами лечения и рецидивами, высокими финансовыми расходами на лечение, отсутствием данной нозологии в МКБ-10.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра не выделяет БВ в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к N89 «Другие невоспалительные заболевания влагалища». Данный код сегодня не является актуальным, и с позиции современных представлений о БВ, правильнее его шифровать кодом **T76.8** – другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы или **B96.8** – другие уточненные бактериальные агенты как причины заболеваний, классифицированных в других рубриках.

В новом МКБ-11 БВ также не упоминается как нозологическая форма и рассматривается в связи с вагинальными выделениями в разделе 21 «Симптомы, признаки или клинические данные, касающиеся женской половой системы: **MF3A** – Vaginal discharge (выделения из влагалища)».

## Эпидемиология

В настоящее время БВ является глобальной мировой проблемой, о чем свидетельствуют систематический обзор и метаанализ данных (Peebles K., 2019). Согласно его результатам, БВ – это наиболее распространенная форма расстройств вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста – в общемировом масштабе

она составляет 23–29 %, при этом экономическое бремя лечения симптоматического БВ в США оценивается в 4,8 млрд долларов в год, а если учесть расходы на связанные с БВ преждевременные роды и заболевания, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), то сумма становится в 3 раза выше.

Статистические данные отечественных и зарубежных авторов показывают, что в 40–50 % случаев клинические проявления (патологические выделения из влагалища) обусловлены наличием БВ, однако определить истинную частоту БВ на сегодня не представляется возможным, в связи с тем, что в большинстве стран БВ не регистрируется органами статистики, у 50–84 % пациенток заболевание протекает бессимптомно (Muzny С.А., 2020; CDC; 2021; Khedkar R., 2022), а у 30 % – БВ может разрешиться самостоятельно (Javed A., 2019).

Среднеевропейские показатели не отражают всего диапазона распространенности БВ, они варьируют среди разных стран, групп населения и контингента обследованных женщин. Так, информация о частоте БВ в Восточной Европе ограничена, однако в Болгарии она составляет 57 % (Gergova R.T., 2013). В развивающихся странах наблюдается чрезвычайно высокий разброс показателей: от 7 % в Буркина-Фасо до 68 % в Мозамбике и зависит от этнической принадлежности – у чернокожих и латиноамериканских женщин распространенность значительно выше (33 и 31 % соответственно) по сравнению с другими расовыми группами (белые – 23 %; азиатки – 11 %) (Peebles K., 2019). Среди женщин, инфицированных ВИЧ, описана распространенность БВ на уровне 69 % (Nava-Memije K., 2021), в группах с высоким риском сексуального поведения – от 50 до 60 % (Bilardi J.E., 2017), у женщин с бесплодием – до 45 % (Ravel J, 2021), а среди беременных 10–25 % (Ng B.K., 2023).

Сведений о заболеваемости БВ у российских женщин в статистических отчетах МЗ и научных публикациях не найдены. Сотрудниками Центрального НИИ эпидемиологии проведена оценка состояния микробиоценоза влагалища у субъективно асимптомных пациенток. У 21 % выявлен относительный баланс микрофлоры, у 31 % – БВ, у 3 % – сочетания БВ с аэробной микрофлорой (Махова Т.И., 2016). В популяционном исследовании среди коренных народов Севера ханты и манси БВ обнаружен лишь у 7 % обследованных (Сафарова О.А., 2019), а у женщин, проживающих в Республике Дагестан, – у 53 % (Айсаева Б., 2022). По данным Олиной А.А. (2009), среди жительниц Пермского края в структуре заболеваний влагалища инфекционной природы БВ составлял 74 %. Масштабных исследований в других регионах России не проводилось.

У женщин с выделениями из влагалища, обращающихся за медицинской помощью, доля БВ составляет от 75 до 87 %, что значительно выше, чем доля заболеваний, вызванных другими инфекциями, такими как аэробный вагинит (АВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ) и трихомониаз, распространенность которых 10,5; 5,3 и 2,1 % соответственно.

## Влияние бактериального вагиноза на здоровье и качество жизни женщины

По мнению большинства авторов, роль и значение БВ в жизни современной женщины трудно переоценить.

БВ ассоциируется с неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья, такими как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (относительный риск (ОР) 2,0), в особенности среди женщин с новым сексуальным партнером (ОР 8,8) (Ness R.B., 2005). Обнаружена связь между БВ и трубным фактором бесплодия – распространенность БВ значительно выше у бесплодных женщин (45,5 %) по сравнению с фертильными (15,4 %). У женщин с БВ и сочетанными инфекциями высока частота ВЗОМТ и бесплодия, связанного с хроническим эндометритом (Дикке Г.Б., 2021; Суханов А.А., 2023). Женщины с БВ, которые использовали экстракорпоральное оплодотворение, имеют более низкий уровень имплантации и более высокий уровень ранних потерь беременности (Нап С., 2019).

Особенностью БВ является его способность увеличивать риск заражения и сочетаться с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), к которым относятся гонорея, сифилис, хламидийная инфекция, трихомониаз, аногенитальные бородавки, а также с другими инфекциями, способными передаваться при половых контактах (микоплазменными, вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусами, вирусами Эпштейна–Барр, гепатита В и С, грибами, паразитами и другими микроорганизмами). При БВ риск заражения ВИЧ увеличивается в 2–3,7 раза, гонореей – в 4 раза, хламидийной инфекцией – в 3,5 раза, восприим-

чивость к вирусу герпеса 2-го типа повышается в 2 раза (Bautista С.Т., 2016). Нередко БВ встречается в сочетании с *S. trachomatis* у женщин с цервицитом, с АВ и КВВ (24–61 %) (Fan А., 2013). Из 151 бактериальных изолятов, выделенных у пациенток с БВ, в 69,5 % случаев они содержали грамотрицательные и в 30,5 % – грамположительные бактерии, при этом доминирующими в первом случае были *E. coli* и *Klebsiella* spp., во втором – *S. aureus* и *S. agalactiae* (Bitew А., 2017).

Женщины с БВ подвергаются повышенному риску инфекций мочевыводящих путей (ИМП) (ОШ 2,79, 95 % ДИ 1,05–8,33) (Harmanli О.Н., 2000). ИМП поражают от 40 до 60 % женщин хотя бы один раз в жизни (Stapleton А., 2016). Женщины страдают от ИМП в 4 раза чаще, чем мужчины, и это связано с более короткой уретрой, способствующей проникновению бактерий в мочевой пузырь. Потеря защитных *Lactobacillus* spp. во влагалище может способствовать колонизации УПМ, ассоциированных с ИМП, таких как *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* и *Enterococcus* spp. Недавний половой акт увеличивает риск ИМП у женщин, поскольку может способствовать миграции бактерий в мочевой пузырь.

В ряде исследований последних лет доказана роль БВ в возникновении воспалительных заболеваний цервикального канала и дисплазии шейки матки, которая, являясь кофактором для папилломавирусной инфекции (ПВИ), служит фактором риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН; cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и рака шейки матки (РШМ). Особого внимания заслуживает сообщение о том, что нитрозамины – продукты метаболизма облигатных анаэробов – являются коферментами канцерогенеза и, следовательно, могут быть причастны к развитию РШМ. Исследования доказывают, что БВ может увеличивать риск заражения и активации вируса папилломы человека (ВПЧ). В исследовании Бебневой Т.Н. (2020) наиболее значимым фактором риска инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска оказался БВ в анамнезе (ОШ 5,3). ПВИ отводится ведущая роль в развитии ЦИН, при этом одного его наличия недостаточно для развития ЦИН. БВ оказался значимым фактором в развитии заболеваний шейки матки у ВПЧ-инфицированных женщин (ОШ 3,0) (Бибнева Т.Н., 2020). Выявлена связь между степенью тяжести ЦИН, высоким разнообразием микробиоты и низким уровнем *Lactobacillus* ssp. (Mitra А., 2015; Brusselaers N., 2019). При этом *G. vaginalis* положительно связана с прогрессированием ЦИН 2+ (Gi-Ung Kang, 2021), при длительной персистенции ВПЧ вероятность РШМ возрастает в 80 раз.

У пациенток с БВ нередко возникают акушерские осложнения, в частности самопроизвольные выкидыши (отношение шансов (ОШ) 9,9) и преждевременные роды (ОШ 2,9) (Işik G., 2016; Ng В.К., 2023). Многочисленные рандомизированные исследования показали, что БВ может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, рождению детей с низкой массой тела, гнойно-септическим осложнениям у матери и плода в родах и послеродовом периоде.

БВ связывают с 6-кратным увеличением риска послеродового эндометрита после операции кесарева сечения (Ng В.К., 2023). Поэтому лечение БВ считают обязательным (при наличии симптомов и лабораторном подтверждении диагноза), а при беременности – даже в отсутствие клинических признаков при высоком риске выкидышей и преждевременных родов (наличие в анамнезе), а также перед внутриматочными манипуляциями (в том числе – медицинским абортom) или оперативными вмешательствами на органах малого таза.

Рецидивирующие ИМП определяются при наличии как минимум 3 эпизодов ИМП за 12 мес или 2 эпизодов ИМП за 6 мес.

Известно, что заболевания, вызванные сочетанной инфекцией, характеризуются персистенцией БВ, клинически выраженным воспалением (обусловленным доминирующей инфекцией), длительным течением, частым рецидивированием (Kalina N., 2019).

Рецидивирующий БВ связан с отрицательным влиянием на качество жизни. По данным опроса, 70 % женщин сообщили, что БВ оказывает негативное влияние на их сексуальное здоровье, 68 % – на физическое функционирование, 75 % – на психическое состояние (Chow K., 2023). Исследования также показали, что заболевание оказывает сильное влияние на обычную повседневную деятельность пациенток (Brusselmans J., 2024).

# Факторы защиты и биоценоз влагалища у здоровых женщин

В процессе эволюции сформировался механизм биологической защиты половых органов женщины к возможному воздействию различных патогенных факторов, в том числе инфекционных агентов. Это сомкнутое состояние половой щели, эпителиальный барьер, кислая среда влагалища, популяция комменсальных бактерий и локальная независимая система иммунной защиты против патогенных микроорганизмов.

## Разобщение влагалища и внешней среды

Мышцы промежности и тазового дна способствуют смыканию половой щели и созданию так называемого вульварного кольца. Большие половые губы с волосяным покровом и малые половые губы прикрывают вход во влагалище и служат дополнительным механическим препятствием проникновению патогенной флоры в расположенные выше отделы полового тракта. Этому способствует и специфическое отделяемое больших желез преддверия влагалища (бартолиновых желез).

## Эпителиальный барьер

**Слизистая оболочка влагалища** покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием без желез, состоящим из нескольких слоев клеток: базальных, парабазальных, промежуточных и поверхностных. Эпителий стенки влагалища является гормонально-зависимой тканью, чувствительной к эстрогенам.

Эстрогены во влагалище поддерживают толщину вагинального эпителия, обеспечивая физический барьер. Под воздействием эстрогенов в поверхностном (ороговевающем) и промежуточном слоях клеток эпителия влагалища откладывается гликоген. Поверхностные клетки эпителия постоянно слущиваются и разрушаются, и из них освобождается гликоген, который используют лактобактерии для своего роста и размножения.

На протяжении всей жизни в эпителии происходят изменения, обусловленные колебаниями секреции яичниковых гормонов. У женщин в постменопаузе снижение уровня эстрогенов приводит к образованию меньшего количества эпителиальных клеток и снижению содержания гликогена. При атрофии эпителиальных клеток влагалища и недостатке смазки слизистая оболочка влагалища становится уязвимой для физических повреждений, например, при половом акте, и впоследствии становится восприимчивой к инфекции.

Целостность вагинального барьера может быть нарушена различными факторами (плохой гигиеной, воздействием химических агентов), присутствием патогенных и/или УПМ, что создает условия для их инвазии и развития заболеваний.

**Муцин.** Эпителиальная выстилка влагалища покрыта слоем гликопротеинсодержащей слизи, а именно муцином, который образует защитный физический и биохимический барьер. Слизь состоит из 2–5 % муциновых гликопротеинов и 1 % других секретиремых белков, включая антитела и антибактериальные белки и пептиды.

Секретиремые муцины представляют собой крупные, высокогликозилированные белки (10–40 МДа), которые образуют вязкоэластичный гель. Разветвленные углеводные цепи (длиной 3–10 сахаров), состоящие из N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина, галактозы, фукозы и сиаловой кислоты, составляют до 80 % массы муцина. Индигенная (резидентная, облигатная) микрофлора влагалища вырабатывает гликозидазы и сульфатазы, которые медленно изменяют белки слизи, что приводит к их деградации.

Эстрогены увеличивают локальную секрецию антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют и активируют иммунные клетки, что играет решающую роль во врожденном иммунитете женских репродуктивных путей.

**Выделения из влагалища** описываются как жидкость, выделяемая из самого влагалища, а также из шейки матки и верхних половых путей, представляющая собой трансудат из циркулирующей крови и межклеточной жидкости.

Нормальные выделения обычно прозрачные или белые, без неприятного запаха. Количество выделений из влагалища в норме составляет около 1–3 мл в день. В выделениях из влагалища присутствуют клетки эпителия (преимущественно поверхностного слоя), лейкоциты, микроорганизмы и растворимые компоненты. Т-лимфоциты являются доминирующим типом, включая естественные киллеры. Также обнаруживаются гранулоциты, В-лимфоциты и макрофаги.

Растворимые компоненты включают выделения железистых клеток шейки матки и верхних отделов полового тракта, остатки слущенных эпителиальных клеток влагалища, метаболиты микроорганизмов, а также множество продуктов из системного кровотока. Концентрация иммуноактивных клеток и соединений во влагалище варьирует в зависимости от состава вагинальной микробиоты.

**Кислая среда влагалища.** Формируется за счет молочной кислоты (МК), которая образуется в результате жизнедеятельности лактобактерий, потребляющих гликоген, и является мощным микробицидом, способным предотвратить развитие урогенитальной инфекции. Лактобактерии участвуют в образовании экологического барьера, обеспечивая колонизационную резистентность. Они продуцируют  $H_2O_2$ , лизоцим, бактериоцины, но основным механизмом является их способность к образованию МК. Доминирование лактобактерий в структуре микрофлоры позволяет поддерживать кислую среду влагалища на уровне pH 3,8–4,5, создавая неблагоприятные условия для размножения других бактерий.

Однако данное положение может быть применимо к женщинам репродуктивного возраста, но не постменопаузального. Набока Ю. с соавт. (2015) показали, что у женщин постменопаузального возраста лактобактерии практически отсутствуют, а неклостридиальные анаэробные бактерии, выделенные из влагалища, являются нормальными симбионтами данного биотопа. При изучении микробиома влагалища было высказано абсолютно новое предположение: отсутствие или снижение лактобактерий во влагалище не является некоей бактериальной «катастрофой» для женщины, так как микроорганизмы различных таксонов (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp.), являющиеся нормальными симбионтами данного биотопа, могут выполнять их функции, а также поддерживать кислую pH среды влагалища (Hickey R.J., 2012).

### Популяция резидентных бактерий

Влагалищная среда здоровой женщины – это уникальная сбалансированная экосистема, состоящая из множества микроорганизмов. В структуре нормального биоценоза влагалища принято выделять облигатную, факультативную и транзитную флору.

**Облигатная микрофлора** – это непатогенные бактерии, составляющие нормальный биоценоз влагалища. Основными представителями облигатной микрофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста являются лактобактерии (палочки Додерлейна).

**Факультативная микрофлора** – в ее состав входят непатогенные и УПМ, количество которых в норме не превышает 3–4 %, хотя их видовой состав достаточно разнообразен (до 20 видов).

**Транзитная микрофлора** (случайная), среди которой встречаются непатогенные, УПМ, иногда и патогенные микроорганизмы, которые во влагалищном биотопе постоянно находятся в незначительной концентрации. В условиях нормального биотопа они пребывают во влагалище короткое время и быстро удаляются с током слизи и за счет деятельности мукоцилиарного эпителия.

В случае нарушения защитных механизмов патогенные или УПМ транзитной или факультативной флоры прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия (адгезия) с последующим размножением и повреждением тканей, следствием чего является развитие воспалительной реакции. Однако эти микроорганизмы могут вызывать инфекционный процесс только при глубоком нарушении состава и функций вагинального биоценоза и значительном угнетении иммунной системы.

Современный уровень знаний в области микробиологии и физиологии позволяет заключить, что вагинальный биоценоз не является простой совокупностью микроорганизмов, случайно поселившихся

во влагалище, а представляет собой эволюционно сформировавшуюся сложную микробную популяцию (Кузнецова И.В., 2018).

Комменсализм – вид симбиотических взаимоотношений между микробами и макроорганизмом, при котором микроорганизмы (комменсалы) питаются за счет макроорганизма (хозяина), не нанося ему ущерба. Комменсализм во многих случаях является относительным понятием, поскольку среди представителей УПМ есть и такие, которые при определенных условиях способны вызвать инфекционные заболевания различной тяжести.

Видовой состав микрофлоры влагалища у здоровых женщин представлен *Lactobacillus* spp. (species – вид), комменсальными микроорганизмами и грибами *Candida* spp. (табл. 1.1).

С целью стандартизации диагностических подходов принято определять количество конкретных микроорганизмов в показателе КОЕ (колониеобразующих единицах) – одна живая микробная клетка, способная при благоприятных условиях окружающей среды делиться в геометрической прогрессии с образованием колонии микроорганизмов (показатель КОЕ/1 мл – количество жизнеспособных микроорганизмов в единице жидкости 1 мл).

Всего во влагалище идентифицировано до 600 бактерий, которые распределены по 10 таксонам, с 206 отдельными родами, классифицированными в 96 различных семейств. Этот репертуар важен для микробиологов и клиницистов и представляет собой отправную точку для проекта «вагинальный микробиом», целью которого является картирование вагинальной микробиоты человека, чтобы лучше понять инфекции, вызванные ее дисбалансом, и предложить более подходящие методы лечения (Dior K., 2019).

**Лактобактерии.** Вагинальная микрофлора здоровой женщины (нормобиота) характеризуется преимущественным наличием лактобактерий – до 70–90 % в ее структуре (присутствуют у 71–100 % здоровых женщин). Это грамположительные представители рода *Lactobacillus*, существуют в присутствии небольшого количества кислорода (микроаэрофильные), но иногда (в 5–30 % случаев) лактобактерии нетерпимы к кислороду, т. е. являются анаэробными. С клинической точки зрения это важно, так как лактобактерии формируют экологический барьер на слизистой оболочке влагалища, тем самым обеспечивая резистентность вагинально-биотопа к внешней среде.

Лактобактерии наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения УПМ. Об этом свидетельствует их высокая концентрация во влагалищном секрете здоровых женщин (до  $10^9$  КОЕ/мл). Однако исследования также показывают, что некоторые здоровые женщины имеют вагинальную микробиоту, в которой лактобактерии не являются преобладающим видом (Coudray M.S., 2020).

Адгезия лактобактерий на эпителиальных клетках влагалища приводит к образованию биопленок, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом (Ventolini G., 2015). Обеспечивая кислую среду, они способствуют созданию неблагоприятных условий для размножения патогенной и транзитной УПМ и обеспечивают местную иммунную защиту организма (Кузнецова И.В., 2018).

Исследования показали, что группа организмов, ранее известная как *L. acidophilus*, очень гетерогенна. Наиболее часто встречающимися видами лактобактерий являются *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners*. При этом *L. crispatus* – преобладающий вид комплекса лактобактерий у здоровых женщин. Такие виды, как *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* и *L. acidophilus*, также часто обнаруживаются во влагалище.

Многочисленные исследования показали, что защитный эффект *L. crispatus* против ИППП, БВ и КВВ неразрывно связан с их способностью вырабатывать D-молочную кислоту,  $H_2O_2$  и бактериоцин, которые поддерживают здоровое состояние влагалища (Pendharkar S., 2023). Перекись водорода, синтезируемая *L. crispatus* и другими лактобактериями, подавляет рост облигатных анаэробов рода *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. При этом токсичность  $H_2O_2$  значительно возрастает в кислой среде, в присутствии ионов хлора. В результате этого спектр ингибируемых микроорганизмов значительно увеличивается и распространяется на многие факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы (*G. vaginalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *C. albicans* и др.).

Напротив, *L. iners* является преобладающим видом аномальной микробной флоры влагалища. *L. iners* – грамвариабельная мелкая палочка с необычно малым геномом (около 1 Мбит/с), ограниченными метаболическими возможностями и более сложными пищевыми потребностями, что определяет ее зависимость от хозяина (паразитический образ жизни), продуцирует инеролизин (токсин, родственник вагинолизину *G. vaginalis*),

Таблица 1.1. Видовой состав микрофлоры влагалища у здоровых женщин

Виды микроорганизмов	Частота выделения, %	Количество, КОЕ/мл	Вирулентность
<b>Микроаэрофильные бактерии</b>			
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>L. fermentum</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. jensenii</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. delbrückii</i> , <i>L. salivarius</i>	71–100	$10^7$ – $10^9$	–
<i>G. vaginalis</i>	6–60	$10^6$	+
<b>Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии</b>			
<i>Lactobacillus</i> spp.	5–30	$10^7$ – $10^9$	–
<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. longum</i>	12	$10^3$ – $10^7$	–
<i>Clostridium</i> spp.	10–25	до $10^4$	+
<i>Propionibacterium</i> spp., <i>P. acnes</i>	25, 5	до $10^4$	+
<i>Mobiluncus</i> spp.	30–90	до $10^4$	+
<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>P. asaccharoliticus</i> , <i>P. magnus</i> , <i>P. prevotii</i> , <i>P. tetradius</i>	80–88, 53, 32, 32	$10^3$ – $10^4$	
<b>Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии</b>			
<i>Bacteroides</i> spp., <i>B. utalyticum</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. caccae</i> , <i>B. multiaacidus</i>	9–13	$10^3$ – $10^4$	+
<i>Prevotella</i> spp., <i>P. bivia</i> , <i>P. disiens</i>	60	до $10^4$	+
<i>Porphyromonas</i> spp., <i>P. asaccharolitica</i>	31	до $10^3$	+
<i>Fusobacterium</i> spp., <i>F. nucleatum</i>	14–40	до $10^3$	–
<i>Veilonella</i> spp.	11–14	до $10^3$	–
<b>Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии</b>			
<i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. epidermidis</i> , <i>S. saprophyticus</i>	62	$10^3$ – $10^4$	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	5–30	$10^3$ – $10^4$	+
<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	2–10	$10^3$ – $10^4$	+
<i>M. hominis</i>	2–15	$10^3$	+
<i>U. urealyticum</i>	6–7	$10^3$	+
<i>M. fermentans</i>	2–5	до $10^3$	–
<b>Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i></b>			
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>	15–20	до $10^3$	+

L-молочную кислоту (не обеспечивает кислую среду) и обладает слабой кислотоустойчивостью (погибает при pH 3). Таким образом, *L. iners* имеют уникальные морфологические и микробиологические характеристики и являются маркером изменений во влагалищной флоре.

Помимо формирования в вагинальном биотопе условий, неблагоприятных для размножения УПМ, лактобактерии способны стимулировать иммунитет и синтезировать метаболиты, улучшающие трофику эпителия урогенитального тракта и активизирующие процессы обновления эпителиальной ткани.

У здоровых женщин лактобактерии доминируют не только во влагалище, но и в уретре, предохраняя нижний отдел мочеполового тракта от колонизации уропатогенами и от восходящего инфицирования.

Колонизация и рост лактобактерий в нижних отделах мочеполовых путей зависят от наличия достаточного количества гликогена, «поставщиком» которого является слущенный вагинальный эпителий. Внеклеточный гликоген вагинальной жидкости представляет собой субстрат для питания и роста лактобактерий, а также для продукции ими МК. Концентрация внеклеточного гликогена может быть очень высокой (до 3 % в вагинальном секрете) и тесно связана с концентрацией лактобактерий и кислым pH влагалища (Mirmonsef P., 2016). Гликозидгидролазы (в основном  $\alpha$ -амилаза) расщепляют гликоген на более короткие полимеры глюкозы – мальтодекстрины, которые используют лактобактерии. В метаболизме гликогена участвуют ферменты, синтезируемые лактобактериями, а также другими микроорганизмами (Jenkins D.J., 2023).

**Бифидобактерии.** Установлено, что важными компонентами вагинальной микрофлоры являются бифидобактерии. Наиболее часто в вагинальной экосистеме встречаются виды *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve* и *B. adolescentis*. Влагалищные бифидобактерии, как и лактобактерии, способны сбрасывать гликоген с образованием органических кислот и адгезировать на поверхности влагалищного эпителия, синтезируя антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет, что эффективно подавляет рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других УПМ. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобактерии (до  $10^7$  КОЕ/мл), составляя лишь 10 % в структуре микробиоты, однако во время беременности, перед родами их популяция резко возрастает, что является мощным фактором защиты организма новорожденного от колонизации потенциально патогенными микроорганизмами.

**Комменсальные микроорганизмы.** Спектр других микроорганизмов во влагалище очень широк. Нормальным считается присутствие видов *Peptostreptococcus* (у 30–90 % женщин), *Clostridium* (у 10–25 %), *Propionibacterium* (у 25 %), *Bacteroides* (у 9–13 %). В редких случаях (у 0–5 %) в вагинальном отделяемом могут обнаруживаться *Mobiluncus*. Среди факультативных анаэробов часто выявляют каталазопозитивные коагулазонегативные *S. saprophyticus* (у 62 %), виды *Streptococcus*, непатогенные коринебактерии (у 30–40 %), *E. coli* (у 5–30 %). Другие энтеробактерии – *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* – встречаются менее чем у 10 % здоровых женщин.

**Вирусы.** Описаны две обширные группы вирусов: бактериофаги (вирусы, поражающие бактерии) и другие эукариотические вирусы. Бактериофаги играют важную роль в воспалении слизистой оболочки влагалища, индуцируя воспалительный ответ 1-го типа.

Среди эукариотических вирусов преобладают папилломавирусы, за ними следуют другие двойные вирусы, вирусы с многоцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), включая герпес-вирусы, а также вирусы с одноцепочечной ДНК.

О влиянии вирусов на бактериальный состав во влагалище не сообщалось. Учитывая, что вагинальный виром может представлять собой недостающее звено взаимосвязи между бактериями, иммунитетом слизистой оболочки и неблагоприятными последствиями для женского здоровья, будущие исследования представляются важными для понимания его роли при вагинальных инфекциях (Happel A.U., 2020).

**Грибы.** Грибы составляют меньшую часть в микробиоте влагалища по сравнению с бактериями. Грибковое сообщество, включающее дрожжи и мицелиальные грибы, колонизирующие нижние отделы женских репродуктивных путей, называется вагинальной микобиотой.

Колонизация влагалища здоровых женщин видами *Candida*, особенно *C. albicans*, встречается наиболее часто, по сравнению с другими грибами. Сообщается, что *C. albicans* является доминирующим видом грибов у бессимптомных небеременных женщин и колонизирует 20 % женщин (по другим данным – до 65 %) (Lehtoranta L., 2022). Однако компоненты иммунной системы, присутствующие во влагалище здоровых женщин, способны предотвратить превращение *C. albicans* в инвазивную форму (гифы) и ограничить их способность к репликации. У большинства здоровых женщин наличие низкого уровня *C. albicans* не оказывает очевидного влияния на состав вагинальных бактерий. В норме содержание *Candida* во влагалище не превышает  $10^2$  КОЕ/мл.

**Общая характеристика вагинального биотопа.** Для клинической интерпретации лабораторных данных важна не столько качественная и количественная характеристика микрофлоры при БВ, сколько соотношение между ее представителями (см. табл. 1.1). Суммарный титр микроорганизмов влагалищного биотопа составляет  $10^{10}$ – $10^{12}$  КОЕ/мл. Среди них факультативно-анаэробные бактерии встречаются в концентрации  $10^3$ – $10^5$  КОЕ/мл, в то время как анаэробные – в концентрации  $10^5$ – $10^9$  КОЕ/мл.

Ravel J. с соавт. (2011) использовали секвенирование и анализ 16S рДНК и определили пять основных типов последовательностей сообщества (CST) у женщин репродуктивного возраста, в четырех из которых доминируют лактобактерии – *L. crispatus* (CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) и *L. jensenii* (CST V), а один характеризуется более низкой долей бактерий, продуцирующих МК, и относительно более высокой долей анаэробных организмов, включая вид *G. vaginalis* (CST IV).

Ворошилиной Е.С. с соавт. (2011) показано, что у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста факультативно-анаэробные микроорганизмы (такие как стафилококки и стрептококки) встречаются гораздо реже, чем облигатно-анаэробные; у каждой пятой выявлена уреаплазма в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл, у 10 % – дрожжеподобные грибы – более  $10^4$  ГЭ/мл. Учитывая отсутствие каких-либо клинических признаков воспаления или дискомфорта, данное состояние можно рассматривать как вариант нормального биоценоза. Показана неприемлемость интерпретации состояния биоценоза влагалища у женщин старшей возрастной группы с позиции нормы, характерной для женщин репродуктивного возраста.

Установлено, что понятие нормы микробиоты относительно индивидуально, и зависит от этнической принадлежности и географического положения места проживания. Видовой состав микрофлоры у каждой женщины стабилен и мало изменяется под воздействием физико-химических и биологических факторов (Плотко Е.Э., 2015).

Во время менструаций общая численность и видовое разнообразие лактобактерий снижено, а количество *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Anaerococcus* spp. возрастает.

Оказать влияние на микрофлору может вегетарианство и интенсивные физические нагрузки, которые способны уменьшить долю молочнокислых палочек.

## Барьер биопленки

Биопленка, формирующаяся на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки влагалища и состоящая из слизи, лактобактерий и нормальной микрофлоры и ее метаболитов, служит мощным защитным фактором, предупреждающим адгезию и чрезмерное развитие УПМ, а также проникновение их клеток и продуктов обмена за пределы влагалищного биотопа. Эпителиоциты синтезируют сурфактантные белки А и D, которые также активно защищают слизистую оболочку влагалища, обеспечивая связь механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, при этом сурфактантный белок D может служить ингибитором проникновения ВИЧ в эпителий (MacNeill C., 2004; Pandit H., 2014).

## Иммунная защита нижних отделов полового тракта

Поверхности слизистой оболочки человека защищены от патогенов врожденной и адаптивной иммунной системой (Janeway С.А.Ж., 2001).

**Врожденный иммунитет** включает в себя механический барьер (эпителий, слизь, кислотность), систему комплемента, иммунные клетки, иммуноглобулины (Ig), антимикробные пептиды и находится под регуляцией цитокинов и хемокинов. Важными компонентами врожденной защиты являются противомикробные факторы в жидкостях, омывающих эктоцервикс и влагалище (Wira С.Р., 2011). Этот слой жидкости содержит множество антимикробных факторов, секретируемых эпителиальными и иммунными клетками, стратегически распределенными по всей поверхности слизистой оболочки, и осуществляет защиту от бактериальных, вирусных и грибковых патогенов. Помимо физической защиты эпителиальных клеток, секрет способствует клиренсу (очищению), служа ловушкой для бактерий и вирусов. Антимикробные факторы представлены белками-сурфактантами, усиливающими фагоцитоз бактерий, иммуноглобулинами, связывающими бактерии, и лактоферрином, лишаящим бактерии железа. Также присутствуют другие противомикробные молекулы

(более 20), которые способствуют защите от потенциальных патогенов; они способны убивать или ингибировать бактерии, вирусы и грибы, не вызывая воспаления.

**Адаптивный клеточный иммунитет** – специфический иммунный ответ развивается вследствие стимуляции антигенпрезентирующих Т-клеток (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса) и секреции антител В-клетками к определенному патогену. Эффекторными компонентами являются Т-клетки CD4+ (хелперы, помощники) и цитокины, которые они секретируют, CD8+ (цитотоксические лимфоциты, или клетки-киллеры, убийцы) и иммуноглобулины (Ig, антитела).

CD4+ (Т-лимфоциты хелперы – Th) подразделяют на Th1 (провоспалительные) и Th2 (противовоспалительные) клетки. Th1-клеточный иммунитет включает уничтожение внутриклеточных патогенов путем секреции высоких уровней интерферона (ИФН)  $\gamma$ , который, в свою очередь, активирует CD8+, что и приводит к разрушению инфицированных клеток. Т-хелперы 2-го типа (Th2) продуцируют интерлейкины (ИЛ) -4 (маркер Th2-субпопуляции), -5, -10 и -13, которые оказывают противовоспалительное действие.

В конце секреторной фазы цикла, когда происходит овуляция и имплантация, клеточный иммунитет меняет баланс в пользу Th2, обеспечивая иммунологическую толерантность организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду.

Достоверная верификация Т-хелперных клонов CD4+ возможна лишь посредством комплексного изучения спектра продуцируемых ими цитокинов; важнейшими признаками Th1- и Th2-клеток является их способность к продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 соответственно (Sun L., 2023).

**Адаптивный гуморальный иммунитет** характеризуется производством антигенсвязывающих антител В-лимфоцитами, обеспечивая фагоцитоз и индукцию антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности или элиминации антигенов через систему комплемента. В первую очередь, в слизистой оболочке половых путей обнаруживают антитела (иммуноглобулины) IgG и IgA. Традиционно IgA является основным иммуноглобулином, который присутствует в выделениях, однако в женских половых путях секреция IgG преобладает над секрецией IgA (Fahrbach K.M., 2013).

Хронические инфекционно-вирусные заболевания влагалища и БВ чаще всего бывают обусловлены подавлением активности местных факторов иммунитета, прежде всего из-за снижения синтеза секреторного иммуноглобулина А (slgA), основным функциональным свойством которого является защита слизистых оболочек от микробной агрессии. Антиадгезивные свойства slgA обеспечивают его антибактериальные и противовирусные свойства. Снижение концентрации этого иммуноглобулина во влагалище и цервикальном канале вызывает повышение восприимчивости организма женщин к бактериальным и вирусным инфекциям.

Взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма обеспечивает состояние колонизационной резистентности, отличительной особенностью которой является строгая гормональная зависимость (Mopin L., 2020).

**Гормональная регуляция местного иммунитета.** Влияние женских половых гормонов на иммунитет слизистых оболочек мочеполовых путей объясняет динамическую изменчивость микробиоты влагалища на разных этапах жизни женщины, а также в секреторную и пролиферативную фазы менструального цикла на протяжении репродуктивного периода.

Мукозальный иммунный ответ (врожденный и адаптивный) находится под воздействием системного иммунитета, который, в свою очередь, также подвержен гормональным влияниям. Половые стероиды регулируют иммунную систему на всем протяжении репродуктивного тракта, создавая условия для миграции сперматозоидов, оплодотворения, имплантации и беременности, путем подавления иммунного ответа на чужеродный агент.

В настоящее время имеется большое количество публикаций о влиянии эстрогенов на клетки врожденной иммунной системы (нейтрофилы, макрофаги/моноциты, природные клетки-киллеры, дендритные клетки) и адаптивную иммунную систему (Т- и В-клетки).

Было показано, что эстрогены регулируют количество и функции нейтрофилов и цитокинов (фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ). В пролиферативную фазу менструального цикла, когда уровень эстрогенов максимален, отмечается увеличение числа макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток в строме эндометрия и в железистом эпителии. Напротив, в период повышения концентрации прогестерона активность фагоцитарного звена иммунитета резко падает (Khan D., 2016).

С другой стороны, эстрадиол оказывает супрессивное действие на активность натуральных киллеров (NK-клетки) и нейтрофильной эластазы (NE), участвующей в разрушении бактериальной стенки. Так, в исследовании Tawara F. с соавт. (2011) показано, что концентрация NE в цервикальном канале имеет минимальные значения во время овуляции и составляет во время фолликулиновой, овуляторной и секреторной фаз 0,73, 0,29 и 1,32 мкг/мл соответственно.

Исследования показали, что уровень антимикробных пептидов  $\beta$ -дефензинов, участвующих в противомикробной защите, к началу овуляции начинает снижаться и остается на низком уровне на протяжении всей лютеиновой (секреторной) фазы. Во время лютеиновой фазы возрастает секреция секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (secretory inhibitor of leukocyte proteases, SLPI), который подавляет иммунный ответ, реализуемый, в первую очередь, фагоцитарным звеном. При этом снижаются продукция антимикробных пептидов, созревание цитотоксических Т-клеток, синтез хемокинов, что приводит к обеднению слизистых оболочек нейтрофилами (Andrew E., 2011). Также снижаются активность натуральных киллеров, экспрессия рецепторов и синтез ФНО- $\alpha$ . Таким образом, в период повышения прогестерона активность фагоцитарного звена иммунитета резко снижается, что способствует повышению риска инфицирования патогенными микроорганизмами.

Что касается гуморального иммунитета, то под влиянием эстрогенов уровни IgA и IgG начинают снижаться в течение фолликулярной фазы, достигая минимума в период овуляции. Safaeian M. с соавт. (2009) отметили снижение IgA на 78 % и IgG на 83 % между фолликулярной фазой и перивуляторным периодом. Причем это снижение является более выраженным у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы.

Весьма интересными оказались результаты исследования Lorenz T.K. с соавт. (2015), которые определяли IgA и IgG у сексуально активных (с использованием презерватива и без) и абстинентных женщин (вычислялся индекс Коэна d). Наиболее низкий уровень IgG во время овуляции был у сексуально активных женщин, не использовавших презерватив ( $d = 0,11$ ). Гораздо выше он оказался при использовании презерватива ( $d = 0,63$ ) и наиболее высоким – у женщин, не имевших половых контактов ( $d = 0,77$ ).

Аналогичную динамику продемонстрировал IgA, оказавшийся максимальным у женщин с низкой частотой или отсутствием сексуальной активности ( $d = 0,63$ ), тогда как высокая сексуальная активность была связана со снижением IgA во время овуляции ( $d = 0,25$ ), при этом эффект от использования презерватива был незначительным ( $d = 0,09$ ). То есть у сексуально активных женщин иммунная защита была ниже, что определяет «компромисс» между созданием условий для наступления беременности и иммунитетом.

Таким образом, возникает период низкой иммунной защиты на протяжении овуляции и последующей секреторной фазы менструального цикла. Его называют «окном уязвимости», поскольку именно в этот период слизистая оболочка репродуктивного тракта женщины становится наиболее незащищенной в отношении возбудителей инфекций полового тракта. В результате создаются условия для распространения инфекции и снижения эффективности этиотропной терапии, что ведет к частым рецидивам и переходу инфекционно-воспалительного процесса (ИВП) в хроническую стадию.

## Микробиота кишечника

Кишечник взрослого человека содержит около  $10^{13}$  бактериальных клеток с более чем 1000 различными видами бактерий. В нормальной микрофлоре кишечника обнаружено несколько основных видов бактерий. Наиболее доминирующими группами являются *Bacteroidota* и *Bacillota*, составляющие 90 % ее структуры. Род *Bifidobacterium* хорошо известен, но принадлежит к менее распространенному типу *Actinomycetota*. Роды грибов, которые обнаруживаются в кишечнике, включают, среди прочего, дрожжевые грибы (такие как *Candida* и *Saccharomyces*), а также плесневые грибы (такие как *Aspergillus*, *Rhodotorula* и *Penicillium*). Кроме того, в микробиоте кишечника человека содержится эукариотические вирусы (инфицирующие клетки человека в кишечнике) и прокариотические вирусы (в первую очередь, инфицирующие бактерии) (Talarko J., 2022).

С учетом новых данных, полученных при исследовании микрофлоры различных биотопов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), общий геном бактерий (микробиом) насчитывает 2 млн генов, что в 100 раз превышает размер генома человека (Gilbert J.A., 2018).

Показано, что пристеночная и просветная микрофлора включает 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 являются абсолютно новыми. При этом 80 % новых таксонов, выявленных при молекулярно-генетическом исследовании, относятся к некультивируемым микроорганизмам. Общее количество видов приближается к 1500 и требует дальнейшего уточнения (Conz A., 2023).

В кишечнике обитают как защитные микроорганизмы, так и некоторые бактерии, которые могут быть потенциально вредны для хозяина. У здоровых людей эти бактерии находятся в гомеостатическом балансе между комменсальными и потенциально патогенными бактериями, и в кишечном тракте не наблюдается избыточного роста патогенных бактерий. Микрофлора обеспечивает хозяину защиту от чужеродных микробов, действуя как центральная линия устойчивости к колонизации этими экзогенными бактериями. Эта защита известна как «барьерный эффект», или устойчивость к колонизации.

Гомеостатический баланс кишечной микрофлоры чрезвычайно полезен для хозяина, однако если происходит изменение микробного состава, вызывающее резкий дисбаланс между полезными и потенциально патогенными бактериями, кишечник становится уязвимым. Это состояние дисбиоза определяется как нарушение микрофлоры кишечника, ее функционального состава и метаболической активности. Дисбиоз вовлечен в патогенез широкого спектра заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, ожирение, аллергические расстройства, сахарный диабет 1-го типа, аутизм, болезнь Альцгеймера и колоректальный рак.

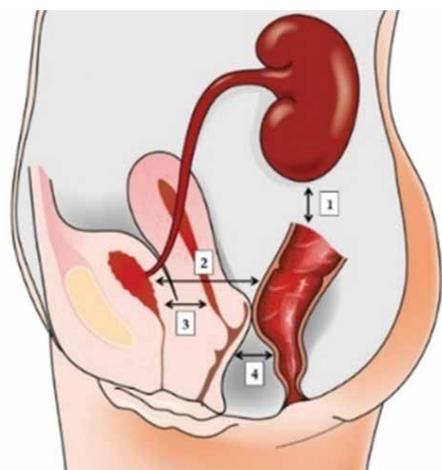
Микробиота кишечника играет очень важную роль в поддержании гомеостаза организма, учитывая локализацию основных иммунных систем в его слизистой оболочке.

Кишечник является самым большим компартментом иммунной системы, которая представлена организованной лимфоидной тканью и рассеянными эффекторными клетками (врожденными и адаптивными). Последние включают Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17 и ИЛ-22, врожденные лимфоидные клетки, антимикробные пептиды, регуляторные Т-клетки (Treg) и антитела IgA.

Существует двусторонняя связь между кишечником, мочевыводящими и половыми путями (рис. 1.1).

Нормальное функционирование мочевого пузыря и дистального отдела кишечника является важной частью повседневной физиологической активности, координируемой периферической и центральной нервной системами. Патологические изменения в одном из этих органов могут вызывать развитие межорганной сенсibilизации в малом тазу и лежать в основе клинической коморбидности дисфункций мочеполовой системы и ЖКТ (Malukhina A.P., 2012). Микробные изменения в уретре имеют ту же тенденцию, что и во влагалище. Напротив, при увеличении микробного разнообразия во влагалище и шейке матки, в прямой кишке оно уменьшается.

Кишечные микроорганизмы участвуют в метаболизме эстрогенов, реализуемом секретлируемой ими β-глюкуронидазой, и в зависимости от активности этого фермента уровни эстрогенов в крови могут снижаться



- 1 – ось кишечник – влагалище (влияние дисбактериоза кишечника на местную вагинальную среду)
- 2 – ось кишечник – мочевой пузырь (связь между «кишечными уропатогенами» и развитием ИМП)
- 3 – ось влагалище – мочевой пузырь (вагинальный дисбактериоз как резервуар для кишечной палочки)
- 4 – ось кишечник – почка (роль в этиологии заболеваний почек)

**Рисунок 1.1.** Связь между кишечником, мочевыводящими и половыми путями. Схема (цит. по: Meštrović T. et al., 2020; в открытом доступе)

или повышаться, вызывая гипо- или гиперэстрогенное состояние, что реализуется развитием гормонально-зависимых заболеваний (Elkafas H., 2022).

Желудочно-кишечный тракт является местом взаимодействия между иммунной системой хозяина и микроорганизмами, как симбиотическими, так и патогенными, и у 50–55 % пациенток с дисбиозом влагалища имеет место дисбиоз кишечника (Meštrović T., 2020; Elkafas H., 2022). Иммунная система, опосредованная осью микробиота-кишечник-репродуктивный тракт, запускает воспалительную реакцию, которая повреждает ткани репродуктивного тракта.

Таким образом, функции микрофлоры в физиологии и поддержании гомеостаза человека многогранны. Защитная, иммуногенная, метаболическая, детоксикационная, генетическая, трофическая, энергетическая функции далеко не завершают список важных свойств бактерий, что позволяет говорить о невозможности поддержания нормальной жизнедеятельности организма без стабильного состояния микробиоты и рассматривать ее как незаменимый орган, присущий человеческому телу (Кузнецова И.В., 2018).

### Ключевые положения и практические рекомендации

1. Основными защитными факторами влагалища являются: сомкнутое состояние половой щели, эпителиальный барьер, кислая среда влагалища, популяция комменсальных бактерий и локальная иммунная система.
2. Видовой состав микрофлоры влагалища у здоровых женщин представлен *Lactobacillus* spp., комменсальными микроорганизмами, грибами *Candida* spp. и вирусами.
3. Поверхности слизистой оболочки человека защищены от патогенов врожденной и адаптивной иммунной системой.
4. Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, учитывая локализацию основных иммунных систем в его слизистой оболочке.

# Этиология и патогенез бактериального вагиноза

## 2.1. Факторы риска

Факторы риска, способствующие развитию БВ, подразделяют на эндогенные, экзогенные и ятрогенные.

**Эндогенные** – гормональные сдвиги (нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, недостаточность лютеиновой фазы, эстроген-дефицитные состояния, беременность), ВЗОМТ, патология шейки матки, перенесенные ИППП, снижение иммунной реактивности организма.

**Экзогенные** – применение спринцевания, внутриматочной спирали, контрацептивных свечей и кремов, содержащих 9-ноноксинол, презервативов, обработанных 9-ноноксинолом.

Ранее считалось, что использование комбинированных оральных контрацептивов способствует развитию БВ, однако в настоящее время это положение не подтверждается, и ученые пришли к выводу, что применение гормональных контрацептивов способствует эубиозу.

**Ятрогенные** – длительный прием антибиотиков (АБ), антисептиков, противогрибковых препаратов, кортикостероидов, цитостатиков.

В результате воздействия этих факторов количество *Lactobacillus* spp. уменьшается (с инверсией их структуры в пользу *L. iners*), а во влагиалищном отделяемом начинает преобладать *G. vaginalis*.

Перечисленные выше факторы риска БВ установлены давно, хорошо изучены и не нуждаются в комментариях. Ниже приведем данные о факторах риска, которые все еще подвергаются сомнению, и необходимы доказательства эффективности их устранения для предотвращения БВ.

### Половые контакты

В исследованиях последних лет особое внимание уделяют половой передаче микроорганизмов, вызывающих БВ.

БВ не относят к ИППП, однако его эпидемиологический профиль свидетельствует об обратном. Так, исследования демонстрируют, что эпизодический БВ связан с новым половым партнером, рецидивирующий – с постоянным, риск БВ увеличивается при нетрадиционных формах половых отношений и, наоборот, снижается в 2 раза при применении презерватива. Тем не менее до настоящего времени ни в отечественных, ни в зарубежных клинических рекомендациях не предусмотрено обследование и лечение половых партнеров в отсутствие у них симптомов, даже если у женщины имеет место рецидивирование БВ.

В настоящее время накоплены убедительные доказательства половой передачи БВ, когда во время полового акта осуществляется перенос во влагиалище как собственных бактерий перианальной области, так и полового партнера. Происходит внедрение дополнительной флоры полового партнера, особенно при нетрадиционных видах полового контакта (анальный, оральный и др.), а частая смена и наличие нескольких половых партнеров при этом значительно повышают риск возникновения БВ. Систематический обзор (2021) указывают на связь БВ с ранним началом половой жизни и пенильно-вагинальным сексом, подтверждая факт отсутствия при воздержании и петтинге.

Установлена положительная связь между сменой партнера и риском БВ, который увеличивается в более чем в 1,5 раза (ОР 1,6, 95 % ДИ 1,5–1,8), а при наличии более 3 половых партнеров в течение года риск увели-

чивается в 7 раз (ОР 7,1, 95 % ДИ 2,7–18,4) (Fethers K.A., 2008), и, наоборот, при использовании презерватива риск снижается (ОР 0,8, 95 % ДИ 0,8–0,9) (Vodstrcil L.A., 201).

Обнаруживается БВ и у подростков, ведущих активную половую жизнь. Крайне редко, но БВ выявляют у девственниц, по мнению исследователей, за счет хронического пиелонефрита и ИМП. По мнению зарубежных специалистов (2023), незащищенный куннилингус также является фактором риска (Verstraelen H., 2010).

Согласно исследованиям, к доказательствам передачи БВ половым путем относится наличие постоянного полового партнера, при котором контакт с ним после лечения увеличивает риск рецидива в 3 раза (ОР 3,1, 95 % ДИ 1,41–6,94) (Vodstrcil L.A., 2021). БВ-ассоциированные бактерии выделены на коже полового члена и из уретры у 90 % мужей женщин с БВ. В исследованиях отмечается, что рецидивы БВ у женщин связаны с постоянным половым партнером, когда микробиота, богатая БВ-ассоциированными бактериями, увеличивается (ОР 12,0, 95 % ДИ 3,39–20,43), а численность оптимальных видов *Lactobacillus* spp. снижается (ОР –12,8, 95 % ДИ –23,03; –2,49) (Ratten L.K., 2021). Кроме этого, у 92 % моногамных пар выделены конкордантные (схожие) биотипы *G. vaginalis* (Vodstrcil L.A., 2021), что совпадает и с российским исследованием, в котором конкордантность в парах половых партнеров с рецидивирующим БВ у женщин по наличию УПМ, ассоциированной с БВ, составила 79 % (Тапильская Н.И., 2018).

Все это позволяет сделать вывод о том, что лечение БВ у женщин должно включать обязательное лечение полового партнера, который еще в 1954 г. декларировал Герман Л. Гарднер (1912–1982, Университет Бэйлора, Техас, США): «Мужей необходимо лечить, если мы хотим предотвратить рецидивы повторного заражения». Положительное влияние лечения половых партнеров на частоту рецидивов БВ у женщин подтверждается двумя рандомизированными клиническими исследованиями (Schwebke J.R., 2021; Plummer E.L., 2021).

## Инфицирование вирусом простого герпеса

Эпидемиологические исследования, систематический обзор и метаанализ, подтверждают, что наличие ВПГ-2 увеличивает риск БВ (ОР 1,60, 95 % ДИ 1,32–1,94) (Esber A., 2015; Abbai N.S., 2018). Свыше 90 % людей в мире инфицированы ВПГ, и у 20 % он проявляется клинически. Присутствие в организме ВПГ-2 запускает высвобождение провоспалительных цитокинов. Иммунологические сдвиги способствуют не только увеличению частоты дисбиозов, но и снижению эффективности лечения и повышению риска рецидивов БВ.

## Стресс

Установлена связь между стрессом и заболеваемостью БВ (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,15–3,66) (Nansel T.R., 2006), а также ее зависимость от тяжести воспринимаемого стресса (Turpin R., 2021). Стресс инициирует выброс кортизола и норадреналина из коры надпочечников. Кортизол влияет на уровень эстрогена и оказывает ингибирующее действие на созревание эпителиальных клеток влагалища. Как следствие, из-за снижения количества гликогена уменьшается доля лактобактерий и, следовательно, меньше вырабатывается МК. Несколько исследований показали, что даже при одновременном применении с эстрогенами кортизол ингибирует отложение гликогена. Это изменение снижает противовоспалительные свойства продуктов лактобактерий и усиливает провоспалительную реакцию, что приводит к обилию факультативных анаэробов или ухудшению симптомов вульвовагинита. Повышение уровня норадреналина также потенцирует провоспалительную реакцию и влияет на стабильность микробиоты (Turpin R., 2021; Amabebe E., 2018).

## Интимная гигиена

На практику женской гигиены влияют многие факторы, включая личные предпочтения, а также культурные и социальные влияния. Хотя вагинальное спринцевание является обычным для многих женщин, подтвержденных преимуществ для здоровья нет, и это может подорвать врожденную иммунную защиту, изменяя нормальную флору влагалища и предрасполагая к инфекциям. Результаты метаанализа (Holdcroft A.M., 2023) установлено, что практикуемое женщинами спринцевание увеличивает риск БВ в 2 раза (ОШ 1,8, 95 % ДИ 1,0–3,26), а также связано с повышенным риском ВЗОМТ, эндометриоза и ИППП.

Напротив, регулярный туалет вульвы желателен для предотвращения накопления выделений из влагалища, пота, мочи и фекалий, неприятного запаха тела. В настоящее время наблюдается всплеск использования средств интимной гигиены для обеспечения чистоты и контроля запаха, но некоторые из них могут нарушить pH в вульвовагинальной области и повлиять на состав нормальной микробиоты, необходимой для защиты от инфекций. Использование женщинами несбалансированных средств общего очищения наружных половых органов способно увеличить риск развития БВ в 3,5 раза.

Исследование, выполненное среди российских женщин (Дикке Г.Б., 2022), показало, что для ежедневного туалета интимной области они используют такие гигиенические средства, как вода (28,2 %), жидкое мыло/гель (32,6 %), туалетное мыло (23,5 %), влажные салфетки (9,1 %), другие средства (детское мыло, pH-нейтральный гель, гель для душа, эмоленды и прочее) (6,6 %). Это свидетельствует о необходимости информирования женщин об оптимальном выборе гигиенических средств (см. главу 6).

## Табакокурение

Курение сигарет связано с более высокой распространенностью микробного сообщества, характерного для БВ, с повышением риска в 25 раз, по сравнению с некурящими (Brotman R.M., 2014). Возможно, это связано со стимулированием роста *Gardnerella* spp. и *Mobiluncus* spp. Биогенные амины, такие как агматин, кадаверин, путресцин, триптамин и тирамин, влияют на вирулентность возбудителей и способствуют появлению неприятного запаха из влагалища (Borgogna J.C., 2021).

## Диета

Связь между вагинальной микробиотой и потреблением сахара, клетчатки, белка или жиров остается неясной, несмотря на некоторые исследования, предполагающие, что диета, богатая крахмалом, увеличивает вагинальный гликоген и таким образом может оказывать положительное влияние на лактобактерии. Однако в работах показано, что высокая гликемическая нагрузка связана с риском БВ (Thoma M.E., 2011; Noormohammadi M., 2022). Кроме того, отмечено, что диета с высоким содержанием жиров способствует повышению уровня эстрогена и, следовательно, уровня вагинального гликогена (Nagata C., 2005). Напротив, другие авторы обнаружили, что высокое потребление жиров было связано с тяжелым БВ (Negggers Y.H., 2017; Noormohammadi M., 2022). Вегетарианская диета также может быть связана с более высоким микробным разнообразием влагалища (Song S.D., 2020).

## Микронутриентная недостаточность

**Дефицит железа.** Статистически значимая разница между группами здоровой и БВ-ассоциированной микрофлоры женщин была показана в средних значениях концентрации специфичных индикаторов дефицита железа (растворимые рецепторы трансферрина и индекс дефицита железа). После исключения вмешивающихся факторов (возраст, масса тела, паритет и привычка курения) скорректированное ОШ составило 4,5 (95 % ДИ 1,4–14,2), т. е. при дефиците железа риск БВ возрастает в 4,5 раза (Verstraelen H., 2005).

**Бетаин.** Это модифицированная аминокислота, состоящая из глицина, с тремя метильными группами, служащая донором метила для различных метаболических реакций, в том числе в цикле обезвреживания гомоцистеина (наряду с фолиевой кислотой). Самый низкий квартиль потребления бетаина был связан с повышенным риском БВ (корр ОШ 9,2, 95 % ДИ 2,4–35,0) (Tuddenham S., 2019).

**Витамин D.** Среди неклассических функций витамина D в различных типах клеток выделяют модуляцию врожденной и адаптивной иммунных систем, что оказывает влияние на вероятность развития БВ, частота которого увеличивается при его дефиците более чем в 4 раза (корр ОШ 4,3, 95 % ДИ 1,39–13,4) (Mojtahedi S.F., 2023). Средний уровень 25-ОН-D в плазме был значительно ниже у женщин с БВ во время беременности (18,0 против 24,3 нг/мл,  $p = 0,04$ ). Скорректированные шансы БВ были значительно выше среди беременных женщин с 25-ОН-D < 12 нг/мл (корр ОШ 5,11, 95 % ДИ 1,19–21,97) (Dunlop A.L., 2011). Отмечается, что снижение показателей статуса витамина D от ранних сроков беременности к более поздним связано с возникновением БВ у беременных (Dunlop A.L., 2019).

**Фолаты.** Скорректированные шансы БВ были значительно выше среди беременных женщин с содержанием фолатов менее 5 мкг/л (корр ОШ 7,06, 95 % ДИ 1,07–54,1) (Dunlop A.L., 2011). Риск БВ был снижен на 35 % (ОШ 0,65, 95 % ДИ 0,51–0,83) в группе с самым высоким содержанием фолата в сыворотке и на 32 % (ОШ 0,68, 95 % ДИ 0,53–0,87) в группе с самым высоким содержанием фолата в эритроцитах по сравнению с группой с низким содержанием (Cui T.T., 2023).

### Пролапс органов малого таза

Прежде чем затронуть биоценоз влагалища у женщин с пролапсом тазовых органов (ПТО), напомним о самом раннем симптоме, свидетельствующем об опущении тазовых органов – «зиянии половой щели», возникающем за счёт слабости мышечных и/или дефекта фасциальных структур тазового дна. Зияние половой щели развивается после родов вследствие потери точки опоры (центра промежности) и расхождения (или отрыва) мышц-леваторов, когда повреждается *m. bulbospongiosus*. Оно встречается у 31,4 % женщин репродуктивного возраста, достигает 53,1 % к 65 годам и наблюдается во всех случаях при выявлении начальной формы ПТО (Дикке Г.Б., 2019а). При этом сомкнутая половая щель является одним из барьеров для патогенов как извне, так и из кишечника. Нарушение этого барьера приводит к увеличению частоты заболеваний – неспецифических вульвовагинитов, цервицитов, БВ (Оразов М.Р., 2018). При этом в исследовании Тотчиева Г.Ф. с соавт. (2013) жалобы на патологические бели предъявляли 61,8 % пациенток с ПТО, нарушения биоценоза влагалища обнаружены у 79 %. В свою очередь, нарушение биоценоза приводит к изменению pH и эластических свойств тканей родового тракта, что увеличивает риск травматизации в родах и, соответственно, развития ПТО в будущем, т. е. представляется наиболее значимым фактором риска недостаточности тазового дна после родов (ОР 2,9) (Тигиева А.В., 2014; Зиганшин А.М., 2019а).

У женщин постменопаузального возраста с ПТО обнаружено полное отсутствие лактобактерий и замена их на неклостридиальные анаэробные бактерии (что, однако, авторы не расценивают как БВ, поскольку УПМ могут брать на себя кислотообразующую защитную функцию) (Набока Ю.Л., 2014).

### Инфекции мочевыводящих путей

Современная парадигма патогенеза ИМП учитывает контаминацию периуретрального пространства специфическими уропатогенами, обитающими в кишечнике, с последующей колонизацией уретры и восхождением возбудителя в мочевой пузырь. Следовательно, изучение взаимосвязи между микробиотой кишечника и последующим развитием бактериурии и ИМП представляет собой важную область исследований. Однако устоявшиеся взгляды на диагностику и лечение ИМП оказались под вопросом с открытием многогранного симбиотического микробиома в здоровом урогенитальном тракте. В частности, установлено, что резидентное микробное сообщество в мочевыводящих путях человека имеет относительно низкую биомассу, а новые данные свидетельствуют о том, что дисбиоз влагалища может приводить к колонизации *Escherichia coli* и быстрому рецидивированию ИМП, в то время как нарушения микробиома мочи могут предшествовать развитию ИМП и других патологических состояний мочевого выделительной системы. У женщин с отсутствием или снижением лактобактерий риск колонизации мочевыводящих путей *Escherichia coli* возрастает в 5 раз (Behzadi P., 2015). И, наоборот, микробиота влагалища у женщин с рецидивирующей ИМП демонстрирует уменьшенный состав лактобактерий, напоминающий БВ.

У женщин вагинальные бактерии играют ключевую роль в патогенезе ИМП. Роль собственного микробиома мочевыводящих путей в патогенезе ИМП еще до конца не ясна (Klein R.D., 2020). С рецидивами ИМП связано присутствие *G. vaginalis* и некоторых других условно-патогенных бактерий в моче (Hedge S.R., 2006). Цитокины ИЛ-1 $\beta$ , -6 и -8 у здоровых в небольших концентрациях стимулируют рост нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.) и подавляют образование биопленок *S. aureus* и *Escherichia coli* (Yoo J.-J., 2022). Напротив, при дисбиозе влагалища те же цитокины в высоких концентрациях подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост УПМ.

## Дисбактериоз кишечника

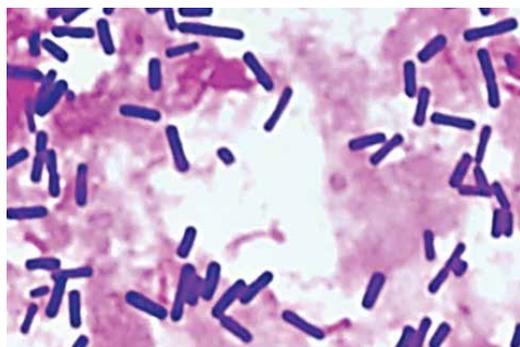
У 50–55 % женщин, страдающих дисбиозом влагалища, выявляется дисбактериоз кишечника, что свидетельствует о едином дисбиотическом процессе в организме с доминированием проявлений в половой либо в пищеварительной системе (Meštrović T., 2020; Elkafas H., 2022).

Кроме бифидобактерий в качестве автохтонных (постоянно присутствующих) в кишечнике видов выявлены *L. gasseri*, *L. reuteri*, *L. ruminis* и в некоторой степени *L. salivarius*. Признание того, что изоляты влагалища и кишечника представляют одну и ту же популяцию, является важным шагом для понимания патогенеза БВ. Несмотря на то что *Lactobacillus* составляют лишь незначительную часть микробиоты толстой кишки человека, пропорции этих бактерий часто либо положительно, либо отрицательно коррелируют с заболеваниями человека и его хроническими состояниями. Недавние открытия видов *Lactobacillus* в исследованиях микробиоты человека и животных, а также расширение знаний о пробиотиках и других лактобактериях, употребляемых внутрь, позволили по-новому взглянуть на важность этого рода микроорганизмов для здоровья человека.

## 2.2. Этиология

### 2.2.1. Динамика представлений об этиологии бактериального вагиноза

До середины XX в. считалось, что вагинальный микробиоценоз у здоровых женщин представлен, в основном, *L. acidophilus* (палочки Додерлейна). Они были открыты в 1892 г. немецким гинекологом Альбертом Додерлейном (Albert Sigmund Gustav Döderlein, 1860–1941, Германия). В своей монографии он зафиксировал, что культивируемые организмы являются источником МК, которая может подавлять рост патогенов *in vitro* и *in vivo*. В 1928 г. Стэнли Томас (Stanley Thomas Williams, Лихайский университет в Бетлехеме, штат Пенсильвания, США) определил бациллу Додерлейна как *Lactobacillus acidophilus* (рис. 2.1), пророчески добавив, что это либо характерная группа родственных видов, либо вид, претерпевший трансформацию.



**Рисунок 2.1.** Микроскопия влагалищного мазка. Клетки плоского эпителия и палочки Додерлейна (*L. acidophilus*) – неподвижные палочковидные грамположительные бактерии размером от 2 до 10 мкм. Окраска по Граму,  $\times 400$  (цит. по: <https://microbe-canvas.com/>; в открытом доступе)

Изучение доли лактобактерий в структуре микробиоты при БВ ранее применяемыми методами (без идентификации их видового состава) привело к ошибочному мнению об их резком снижении и даже отсутствии у пациенток с диагностированным БВ. Применение методов секвенирования 16S рРНК дало возможность исследовать микробиом человека и определить большее богатство микробиоты (как анаэробной, так и аэробной), чем выявленное с использованием методов культивирования. В 1980 г., согласно наблюдениям С. Томаса, было показано, что группа микроорганизмов, ранее известных под общим названием *L. acidophilus*, является весьма гетерогенной. Современное представление о роли лактобактерий как этиологического фактора в инициации БВ описано в следующем разделе.

К 80-м годам XX в. было показано, что нормальный биоценоз женщин репродуктивного возраста неоднороден и включает как *Lactobacillus* spp. в 85–98 %, так и большую группу так называемых условно-патогенных микроорганизмов с частотой выявления от 10 до 50 %.

Микроорганизм, получивший первоначально название *Haemophilus vaginalis*, а ныне известный как *Gardnerella vaginalis*, впервые был описан в 1954 г. Х.Л. Гарднером и С.Д. Дьюксом (*H.L. Gardner, C.D. Dukes*) и рассматривался как единственный возбудитель БВ (в то время назывался неспецифическим вагинитом и использовался для описания вагинальных симптомов неизвестной этиологии) (рис. 2.2).



**Рисунок 2.2.** Микроскопия влагалищного мазка. *Gardnerella vaginalis* – мелкие диаметром 1,0–1,5 мкм, неспорообразующие, неподвижные грамотрицательные коккобактерии. Окраска по Граму,  $\times 400$  (цит. по: <https://microbe-canvas.com/>; в открытом доступе)

Однако споры вокруг клинического значения *G. vaginalis* возникли с момента ее открытия и со временем пришло понимание полимикробной этиологии БВ. Это связано с тем, что *G. vaginalis* была обнаружена в образцах культур всех женщин с симптомами БВ и в то же время этот микроорганизм выявлялся примерно у 50 % здоровых женщин. Это обстоятельство связали с тем, что *G. vaginalis* может быть необходимым, но недостаточным микроорганизмом для развития БВ.

Согласно работам Schwebke (2014), *G. vaginalis* является микроорганизмом, ответственным за иницирование БВ, но проявляет свои вирулентные свойства в присутствии других микроорганизмов.

По данным исследований прошлых лет, в структуре микробиоты влагалища при БВ доминировали *G. vaginalis* (составляя 60–90 %), в меньшей степени были представлены *A. vaginae* (в настоящее время получил название *Fannyhessea vaginae*) – 1–40 %. Были представлены и другие микроорганизмы – *Prevotella* spp., *Peptostreptococci*, *Porphyromonas*, *Mobiluncus* spp., *Leptotrichia* spp., *Mycoplasma hominis* – 1–15 %. Однако в настоящее время эти представления изменились.

## 2.2.2. Современное понимание этиологии бактериального вагиноза

Результаты исследований, показали, что женщины с БВ имеют гетерогенный микробиом, в котором не доминирует один таксон, и что ни один вид бактерий не присутствует у всех БВ-положительных женщин, за исключением *Gardnerella vaginalis*.

Dols J.A. с соавт. (2016) сгруппировали бактериальные сообщества, выделенные из влагалища, в 5 кластеров. Два кластера выделены у здоровых женщин (I – с доминированием *L. iners*, II – *L. crispatus*), а у женщин с БВ – 3 кластера, где доминировали *G. vaginalis* в сочетании с разнообразными бактериями семейств *Leptotrichia* (III), *Lachnospiraceae* (IV) и другими видами бактерий разных семейств (V). В кластер IV вошли образцы с наибольшим индексом разнообразия.

### ***Gardnerella vaginalis***

Патогенность микроорганизмов определяется их вирулентностью (от лат. *virulentus* ядовитый) – способностью проникать в другие организмы и вызывать заболевание. Очевидно, что симптоматический БВ, бессимптомный БВ (ББВ) и колонизация у здоровых женщин связаны со штаммами *G. Vaginalis*, отличающимися вирулентными свойствами, и это вызвало интерес к вопросу о том, существуют ли различия между изолятами, позволяющие отличить патогенные штаммы от комменсальных. Ответ был найден с помощью универсального целевого секвенирования *srpB* на основе определения экспрессии гена сиалидазной активности, и *G. vaginalis* была признана гетерогенной группой организмов. Разные виды *G. vaginalis* были сгруппированы в подгруппы (A–D), что указывает на различную их роль в патогенезе БВ – ген сиалидазы был обнаружен во всех изолятах подгрупп B, C и D, кроме A (Schellenberg J.J., 2016).

Анализ последовательности всего генома (с помощью полногеномного секвенирования) показал, что в роду *G. vaginalis* существует 13 видов (Vaneechoutte M., 2019). Род *G. vaginalis* был разделен на четыре группы (клады) организмов с различными генофондами и геномными свойствами (несколько отличавшимися от подгрупп, выделенных Schellenberg J.J.), только три из которых связаны с БВ:

- клада 1 – *G. vaginalis* (подгруппа C);
- клада 2 – *G. piotii* (подгруппа B);
- клада 3 – несколько геномовидов (подгруппа D);
- клада 4 – *G. swidsinsky* и *G. leopoldii* (подгруппа A).

*G. vaginalis*, объединенные в определенные клады, имеют различный уровень патогенности, и их идентификация подтвердила существование патогенных и комменсальных штаммов. Фенотипические различия между видами *G. vaginalis* объясняют различные клинические фенотипы, такие как ББВ или случаи обнаружения *G. vaginalis* у здоровых женщин (Tarracchini C., 2020).

Последующие исследования позволили установить связь выделенных клад с поведенческими практиками и способности штаммов передаваться половым путем: клада 1 связана с увеличением числа сексуальных партнеров, 2 – с сексуальным поведением (практиками) (Plummer E.L., 2020).

Кроме того, комбинированный филогенетический анализ и анализ функционального разнообразия позволили идентифицировать 3 экотипа, которые развились у *G. vaginalis* в результате дифференциального прироста/утраты генов, отвечающих за определенные функции. Штаммы, принадлежащие к экотипу 1 с высокой представленностью гликозидаз (сиалидаза и др.), были положительно связаны с симптоматическим БВ (активность таких ферментов может повысить восприимчивость к инфекции за счет истончения защитного слоя вагинальной слизи), а экотипы 2 и 3 с меньшей активностью были распространены как среди здоровых, так и среди БВ-позитивных субъектов (Cornejo O.E., 2017).

*G. vaginalis* вырабатывает протеолитические ферменты, способные расщеплять белки, и декарбоксилазы, преобразующие аминокислоты. Не разлагаясь, аминные соединения приобретают неприятный («рыбный») запах. В дальнейшем цитотоксичность, возникающая в результате сочетания органических кислот, присутствующих во влагалище при БВ, и бактериальных полиаминов, приводит к образованию выделений из влагалища, вызванных отшелушиванием эпителиальных клеток влагалища (Sobel J., 2017). Кроме того, эта бактерия покрывает эпителиальные клетки влагалища, вызывая образование «ключевых» клеток, что является специфической характеристикой БВ.

В целом усилия по идентификации видов способствовали выявлению связи между *G. vaginalis* и различными состояниями (здоровье, ББВ и симптоматический БВ), тем самым в итоге продемонстрировав перспективы улучшения подходов к точной диагностике БВ и его лечению.

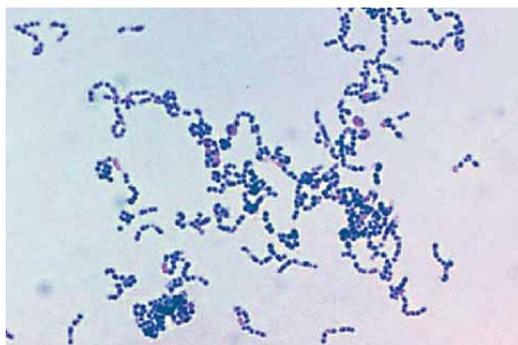
### ***Fannyhessea (Atopobium) vaginae***

Новая информация о флоре половых путей стала доступна с использованием молекулярных методов. В 2011 г. появилась первая информация об *Atopobium vaginae*, микроорганизме, который не культивируется на питательных средах (Lamont R.F., 2011).

*Atopobium vaginae*, как и *G. vaginalis*, также был обнаружен у женщин с нормальной микрофлорой влагалища (8–25 %), однако он гораздо чаще встречается у пациенток с БВ (50–96 %), а его доля в составе биоценоза может достигать, по последним данным, до 54 % и более (Hardy L., 2016).

Название *Atopobium*, что в переводе с греческого означает «странное живое существо», было предложено Collins M.D. и др. в 1992 г. для реклассификации трех видов бактерий, ранее называвшихся *L. minutus*, *L. rimae* и *Streptococcus parvulus*. Род *Atopobium* принадлежит к семейству *Coriobacteriaceae*. В 1999 г. Rodriguez Jovita M. и др. впервые описали *A. vaginae*, выделенную из влагалища здоровой женщины в Швеции. Недавно этот микроорганизм был переименован и получил название *Fannyhessea vaginae* (отнесен к виду бактерий семейства *Atopobiaceae*).

*Fannyhessea vaginae* – грамположительные, эллиптические или палочковидные кокки, неподвижные и неспорообразующие организмы, встречающиеся поодиночке, парами, скоплениями или короткими цепочками (рис. 2.3). Они производят большое количество МК, наряду с уксусной и муравьиной кислотами, и являются строго анаэробными.



**Рисунок 2.3.** Микроскопия влагалищного мазка. *Fannyhessea vaginae* – факультативно-анаэробные кокобациллы, грамположительные, палочковидной или эллиптической формы, встречающиеся в виде отдельных элементов, парами или короткими цепочками. Окраска по Граму,  $\times 100$  (цит. по: Mendling W., 2019, с разрешения М. Vaneeschoutte, Бельгия; в открытом доступе)

Взаимодействия между *F. vaginae* и *G. vaginalis* внутри биопленки синергичны – они включают совместную агрегацию, метаболическое сотрудничество и повышенную устойчивость к АБ или иммунным ответам хозяина и имеют важные клинические последствия (Elias S., 2012).

Дискуссионным остается вопрос чувствительности *Fannyhessea vaginae* к антибактериальным лекарственным средствам (ЛС) 1-й линии (Mendling W., 2019). Тестирование чувствительности *in vitro* к метронидазолу нескольких изолятов *A. vaginae* показало, что минимальная ингибирующая концентрация (МИК) варьирует в диапазоне от 2 мкг/мл (чувствительный) до более 256 мкг/мл (резистентный) и все лактобактерии были устойчивы к метронидазолу ( $>256$  мкг/мл), но чувствительны к клиндамицину (0,023–0,125 мкг/мл) (De Backer E., 2006). Beigi R.H. с соавт. (2004) описали значительное увеличение числа анаэробных бактерий, устойчивых к клиндамицину, после лечения.

### БВ-ассоциированные микроорганизмы

При изменении pH влагалищного отделяемого за счет уменьшения количества *Lactobacillus* spp., продуцирующих МК, и увеличения количества *G. vaginalis* создаются условия для размножения во влагалище большого количества других анаэробов (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp. и др.), а также других видов микроорганизмов, объединенных названием БВ-ассоциированные.

В 2005 г. Fredricks D.N. с соавт. обнаружили три неклассифицированных вида бактерий, обозначенных как БВ-ассоциированные бактерии-1, -2 и -3, но без определения их фактических видов. Идентификация видов

была проведена Osei Sekyere J. с соавт. в 2023 г. Ученые обнаружили, что они представляют собой виды *Clostridiales*, *Oscillospiraceae* и *Mageeibacillus* соответственно. Это анаэробные и некультивируемые виды, которые можно идентифицировать только с помощью метагеномики. Видоспецифическая идентификация этих патогенов и доступность их геномов будут способствовать пониманию их биологии, облегчат разработку чувствительных диагностических средств и лекарств.

### Другие микроорганизмы

БВ характеризуется присутствием других микроорганизмов, таких как грамположительные бактерии – *Enterococcus faecalis* и *Actinomyces neuii*, а также *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (у 30–35 % пациенток) (Castro J., 2019; Дикке Г.Б., 2019). У некоторых женщин выявляется аэробная микрофлора – *E. coli*, стрептококки группы В (*S. agalactiae*) и золотистый стафилококк (*S. aureus*) (Bitew A., 2017; Dols J.A., 2016). Если развивается БВ, pH повышается до уровня от 4,5 до 7,0. Численность анаэробных организмов, которые обычно присутствуют в небольших количествах, увеличиваются в 100–1000 раз. При этом количество анаэробной микрофлоры превалирует над аэробной в соотношении 10:1.

Колонизация влагалища грибами встречается у 33 % пациенток с БВ. Присоединение *Candida* к БВ чаще всего реализуется в виде латентной кандиды-инфекции (76 %), а при клинически выраженной инфекции (24 %) – доминирует клиническая картина КВВ (Олина А.А., 2008). Показано, что сообщества с преобладанием *L. iners* с большей вероятностью содержат *Candida* (в 3 раза выше), чем сообщества с преобладанием *L. crispatus* (ОШ 2,9,  $p = 0,05$ ). В структуре видового состава грибов, выделенных от женщин с БВ, в 77,7 % представлены *Candida* spp. (аналогичные у здоровых женщин) и в 22,3 % – *non-Candida* (аскомицеты, базидиомицеты, мицелиальные грибы) (Rivers C.A., 2011; Tortelli B.A., 2020).

У пациенток с БВ микробиоценоз влагалища характеризуется повышением общей бактериальной массы (ОБМ), абсолютным и относительным снижением содержания лактобактерий, доминированием значительного числа представителей облигатно-анаэробной микрофлоры, а также высокой частотой встречаемости *F. vaginae* и генитальных микоплазм в диагностически значимых количествах (Ворошила Е.С., 2016).

### Вирусы

В многочисленных исследованиях показано, что ВПГ-2 и БВ эпидемиологически связаны. На основании метаанализа показано, что риск БВ увеличивается в присутствии герпес-вирусной инфекции (ГВИ) с ОШ 1,60 (95 % ДИ 1,32–1,94), что представляется значимым ввиду высокой распространенности ВПГ в популяции (Esber A., 2015). С другой стороны, подтверждено, что БВ способствует репликации ВПГ-2 и его выделению, что еще больше усиливает распространение этого ИППП (Cherpes T.L., 2005).

Jakobsen R.R. с соавт. (2020) исследовали вагинальное вирусное сообщество, включая бактериофаги, а также связь с бактериальным сообществом и статусом БВ. Состав вирусного сообщества значительно различался между БВ-положительными и БВ-отрицательными женщинами. Большинство идентифицированных вагинальных вирусов включали классы с двуцепочечной ДНК, неопознанные вирусы и небольшую часть вирусов с одноцепочечной ДНК. Обнаружены четкие связи между составом вирусного сообщества и БВ, а также наличием *L. crispatus*, *L. iners*, *Gardnerella* spp. и *Fannyhessea vaginae*. Выявлена также связь между степенью тяжести ЦИН и высоким разнообразием микробиоты и низким уровнем *Lactobacillus* ssp. (Mitra A., 2016).

Вызванные вирусами иммунологические сдвиги могут способствовать не только увеличению частоты дисбиозов, но и снижению эффективности лечения и сохранению высокого риска рецидивов (корр ОШ 1,17, 95 % ДИ 1,08–1,27) (Abbai N.S., 2018). У пациенток, инфицированных ВПГ-2, Stoner K.A. с соавт. (2012) наблюдали частоту рецидивов БВ: у 89 % из них в первый месяц после завершения терапии. То, что инфицирование ВПГ-2 увеличивает риск последующих эпизодов БВ, показано и в другом исследовании (Masese L., 2014).

В отечественном исследовании у 85 % пациенток с рецидивирующим БВ обнаружены ВПГ-2, которые встречались в сочетании с другими типами вирусов герпеса (цитомегаловирус, Эпштейн–Барр) и ВПЧ более чем у 50 % пациенток (Айсаева Б.М., 2021).

БВ является фактором риска заражения не только ВПГ-2, но и заражения или реактивации ВПЧ (Зиганшин А.М., 2023). Однако степень связи между БВ и ВПЧ варьирует в эпидемиологических исследованиях и оста-

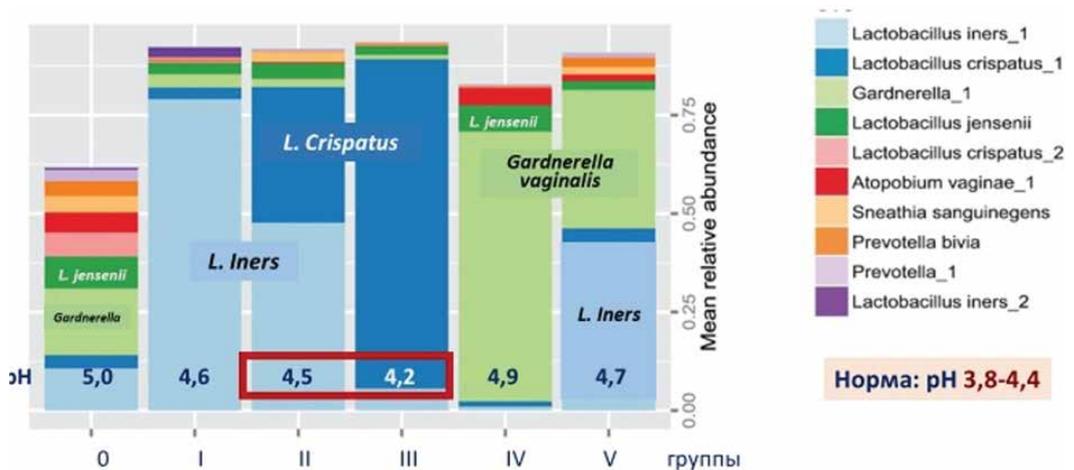
ется противоречивой. ОШ, рассчитанное в метаанализе, составило 1,43 (95 % ДИ 1,11–1,84), что указывает на положительную связь БВ с ВПЧ-инфекцией (Gillet E., 2011). Это подтверждается и более высокой распространенностью БВ у пациенток, инфицированных ВПЧ-ВКР, которая в 2 раза выше, чем в популяции, и достигает 64 % (Qi J., 2024).

Микрофлора влагалища может влиять на местный иммунный ответ и принимать участие в онкогенезе и возникновении РШМ либо в элиминации ВПЧ. На прогрессирование ПВИ влияют увеличение разнообразия микробиоты, снижение численности *Lactobacillus* spp. и преобладание видов *L. iners* (Mortaki D., 2020; Norenhag J., 2020; Зиганшин А.М., 2023). БВ рассматривается авторами как предиктор персистенции ВПЧ, и лечение даже ББВ у женщин с сочетанной инфекцией ВПЧ является оправданным.

### **Lactobacillus iners**

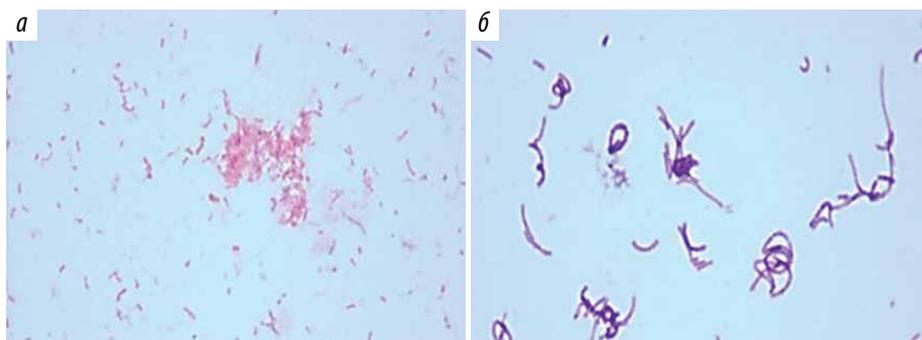
Применение методов высокопроизводительного секвенирования поставило под сомнение концепцию единой здоровой вагинальной микробиоты, состоящей преимущественно из лактобактерий, выявив существование более варибельного состава бактериального сообщества. Доказано, что лактобактериальная микрофлора влагалища весьма разнообразна, но не все виды лактобактерий способны обеспечивать надежную защиту женского организма. Видовое разнообразие лактобактерий (выявление  $\geq 2$  видов) наблюдается значительно чаще у женщин с физиологическим биоценозом, чем у женщин с дисбиозом влагалища. Исследования подтверждают, что *L. crispatus* является доминирующим видом вагинального биотопа здоровых женщин, а при дисбиозах наиболее часто определяются виды *L. gasseri* и особенно *L. iners* (Ворошилина Е.С., 2011а). Перекись-продуцирующие лактобактерии в структуре биоценоза влагалища при БВ составляют всего 5 %. У 65 % женщин с БВ присутствуют лактобактерии одного вида – *L. iners*. Они обладают уникальными морфологическими и микробиологическими характеристиками и были отнесены к маркерам изменений во влагалищной флоре.

Drell T. с соавт. (2013) распределили 10 наиболее распространенных таксономических единиц в определенные группы у здоровых женщин (рис. 2.4). Авторы выделили пять групп бактериальных сообществ с отличным видовым составом и разнообразием. Лактобактерии были одними из наиболее распространенных бактерий во всех группах, но представители рода *Gardnerella* также имели высокую относительную численность в некоторых группах. Микробное разнообразие увеличивалось при более высоких значениях pH влагалища в присутствии *L. iners*, а также было выше при наличии выделений с неприятным запахом, что указывает на то, что некоторые женщины, считающие себя здоровыми, могут страдать ББВ.



**Рисунок 2.4.** Основные группы бактериальных сообществ влагалища (адаптировано из: Drell T., 2013)

*L. iners* является частью нормальной вагинальной микробиоты и фактически – преобладающим видом при БВ. *L. iners* впервые была описана Falsen E. в 1999 г. в образцах влагалища и мочевыводящих путей, и она является ближайшим филогенетическим родственником *L. gasseri* и *L. johnsonii*. В том же году Antonio M.A. культивировали вид *L. iners*, из которых только 9 % изолятов продуцировали  $H_2O_2$ , по сравнению с 95 и 94 % изолятов *L. Crispatus* и *L. jensenii* соответственно. Этот вид лактобактерий имеет значительно меньший геном по сравнению с другими лактобактериями, что указывает на паразитический образ жизни (рис. 2.5). Отмечено, что нагрузка *L. iners* высока не только при симптоматическом БВ, но и при бессимптомном, и показано, что *L. iners* более распространены среди чернокожих женщин как с БВ, так и без него. Установлена почти полная взаимная исключаемость между *L. iners* и *L. crispatus*. Хотя Zhou X. (2004) сообщили о «здоровых женщинах» с почти исключительно клонами *L. iners*, состояние влагалищного здоровья женщин основывалось только на самооценке отсутствия жалоб, тогда как одновременное появление, например, *Megasphaera* у этих женщин подтверждает подозрение, что они имели ББВ.



**Рисунок 2.5.** Микроскопия влагалищного мазка: а – *L. iners*, грамположительная, каталазоотрицательная, факультативно анаэробная палочковидная бактерия – нормальный обитатель нижних половых путей здоровых женщин и преобладающий вид при БВ; б – *L. crispatus*. Окраска по Граму,  $\times 400$  (цит. по: Vaneechoutte M., 2017; в открытом доступе)

*L. iners* продуцирует специфический холестерин-зависимый цитолизин – инеролизин, который представляет собой порообразующий токсин, родственник вагинолизину *Gardnerella* spp. Таким образом, можно предположить, что присутствие *L. iners* в качестве преобладающего колонизатора создает благоприятную среду для выживания *Gardnerella* spp. и дестабилизирует вагинальную микробиоту преимущественно из-за ограниченного количества вырабатываемого лактата.

Все больше данных свидетельствует о том, что *L. iners* является переходным видом, который колонизирует влагалище после нарушения среды и в целом обеспечивает меньшую защиту от вагинального дисбактериоза и, следовательно, создает условия для развития БВ, способствует повышению риска ИППП и приводит к неблагоприятным исходам беременности. Следовательно, при определенных условиях *L. iners* является вагинальным симбионтом, но также является УПМ.

Значение видов *L. jensenii*, *L. gasseri* и других лактобактерий, присутствующих в несоизмеримо более низком соотношении, остается неясным и представляет интерес для будущих исследований.

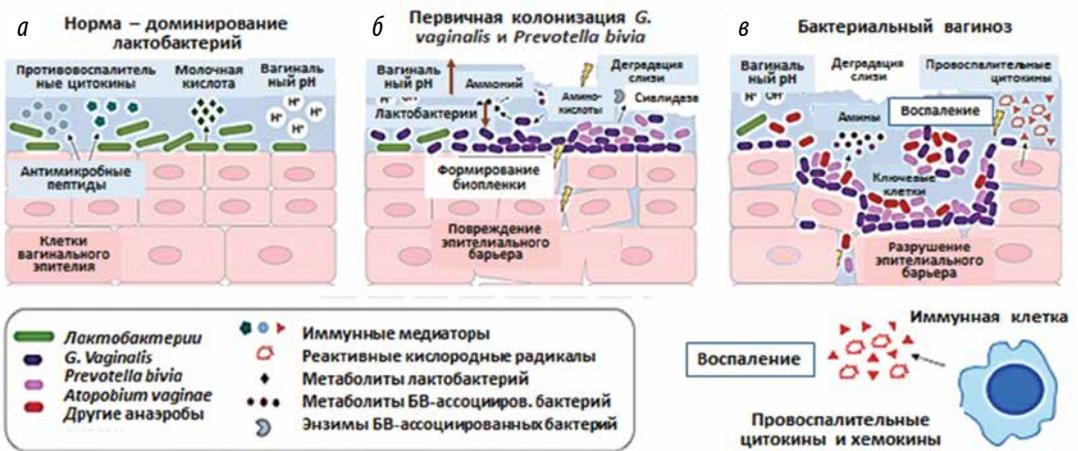
Таким образом, положение о том, что в этиологии БВ играют роль только анаэробные бактерии, а лактобактерии отсутствуют, претерпело изменения. БВ является больше, чем просто микст-инфекцией (полимикробной), это сочетанная инфекция, в реализации которой принимают участие аэробные (факультативно-анаэробные) бактерии, грибы, вирусы и *L. iners*.

### 2.3. Патогенез

До недавнего времени предполагалось несколько гипотез патогенеза БВ. В 2020 г. Muzny С.А. с соавт. создали единую концептуальную модель патогенеза, включив в нее обсуждение роли не только возбудителей БВ, но и иммунного барьера и взаимодействия хозяин – вагинальная микробиота.

Предлагаемый патогенез развития БВ в этой модели включает следующие этапы:

- штаммы *G. vaginalis* с более высоким патогенным потенциалом вытесняют лактобактерии и инициируют образование биопленок на вагинальном эпителии;
- возникает синергизм между *G. vaginalis* и *P. bivia* с образованием метаболитов, способствующих их росту;
- сиалидаза и другие ферменты, продуцируемые *G. vaginalis* и *P. bivia*, разрушают слизистый слой вагинального эпителия;
- потеря защитного слоя слизистой оболочки приводит к усилению прикрепления вторичных колонизаторов, включая *Fannyhessea vaginae* и БВ-ассоциированные бактерии с формированием зрелой полимикробной биопленки и иммунным ответом хозяина (рис. 2.6).



**Рисунок 2.6.** Патогенез БВ (адаптировано из: Muzny С.А. et al., 2020): *а* – в здоровом вагинальном микробиоме доминируют виды *Lactobacillus*. Они производят МК, которая снижает pH влагалища и защищает его от проникновения патогенов. Эпителиальные клетки продуцируют антимикробные пептиды (например, SLPI) и цитокины (например, ИЛ-1 $\beta$ ); *б* – дисбактериоз влагалища начинается с первоначальной колонизации факультативным анаэробом *G. vaginalis*, обычно после полового контакта, которые заменяют лактобактерии и обеспечивают основу для образования биопленок. После колонизации *G. vaginalis* в биопленку рекрутируется строгий анаэроб *Prevotella bivia*. Они поддерживают рост друг друга посредством метаболизма аммиака и аминокислот. Ферменты, например сиалидаза, вызывают деградацию слизи и разрушение эпителия. Явного воспаления не наблюдается, что позволяет предположить, что эти виды бактерий способны уклоняться от иммунного ответа хозяина посредством неизвестных механизмов; *в* – другие вторичные колонизаторы – *Fannyhessea vaginae* и *Sneathia* spp. рекрутируются в биопленку. На этом этапе происходит отшелушивание эпителиальных клеток, покрытых полимикробной биопленкой. Эти «ключевые» клетки могут быть обнаружены во влажных препаратах вагинальной жидкости. Производство биогенных аминов и других метаболитов, продуцируемых бактериями, ассоциированными с БВ, способствует повышению pH влагалища и развитию симптомов БВ (таких как «рыбный» запах). Эпителиальные клетки и привлеченные иммунные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины и хемокины, которые приводят к воспалению

## Значение отдельных этапов и факторов в патогенезе бактериального вагиноза

**Вирулентность бактерий.** Как было показано выше, патогенный потенциал многих БВ-ассоциированных микроорганизмов зависит от штамма и определяется вирулентностью. Основными факторами вирулентности отдельных видов *Gardnerella* spp. являются: способность к адгезии к клеткам эпителия, разложение слизи, коагрегация бактерий друг с другом, образование биопленки и уклонение от иммунной системы хозяина. При этом бактерии используют такие агенты, как ферменты (вагинолизин и сиалидазы), белок, связывающий коллаген, экзополисахарид и внеклеточную ДНК.

**Адгезия микроорганизмов.** Первоначальная адгезия к вагинальному эпителию является решающим шагом в развитии БВ и первым шагом в формировании биопленки.

Вирулентный(е) штамм(ы) *G. vaginalis* при определенном пороге снижают окислительно-восстановительный потенциал в вагинальной жидкости, что приводит к заметному уменьшению количества лактобактерий и увеличению количества других строгих анаэробных бактерий, ассоциированных с БВ (например, *P. bivia* и *Fannyhessea vaginalis*).

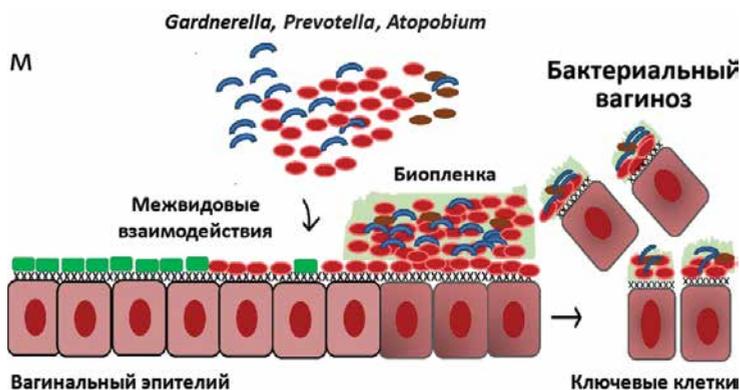
*L. iners* проявляют особые адгезивные способности прилипать к эпителиоцитам и сохраняться при наличии БВ-ассоциированных микроорганизмов благодаря связи с гликопротеином фибронектином на поверхности эпителиальных клеток.

Колонизация *L. iners* не обеспечивает такого же иммунного покоя слизистой оболочки, как *L. crispatus*. Два независимых исследования показали, что доминирование *L. iners* связано с повышенными уровнями хемокинов, включая и цитокины, индуцированные ИФН- $\gamma$ , что может приводить к рекрутированию Т-клеток хелперов (CD4+) провоспалительного типа (Th1) в слизистой оболочке.

**Синергизм.** *G. vaginalis* сам по себе может быть необходим, но недостаточен для развития БВ. В статье, опубликованной в 1955 г. Гарднером и Дьюксом, изолированный *G. vaginalis* был введен во влагалище 13 здоровых женщин, что привело к развитию БВ у одной из них. Однако, когда влагалищную жидкость, полученную от пациентов с БВ, вводили во влагалище 15 здоровых женщин, у 11 развился БВ. Эти наблюдения позволяют предположить, что вся влагалищная жидкость является гораздо более «успешным инокулятом» для передачи БВ, чем изолированная *G. vaginalis*, что указывает на то, что синергизм между *G. vaginalis* и другими бактериями имеет важное значение в развитии БВ. Сообщалось о таких потенциально значимых синергических отношениях между *G. vaginalis*, *P. bivia* и *F. vaginalis* в патогенезе БВ. Более того, результаты, указывают на то, что *Enterococcus faecalis* и *Actinomyces neuii* оказывают большее влияние на повышение вирулентности *G. vaginalis*, тогда как другие протестированные виды – меньшее или не оказывают никакого влияния (Castro J., 2029).

**Биопленки.** *G. vaginalis* может присутствовать во влагалище в свободном (планктонном) состоянии или в составе биопленки – кооперации микроорганизмов, прикрепленных к поверхности эпителия и друг к другу.

Образование биопленок (рис. 2.7) играет ключевую роль в патогенезе БВ, поскольку бактерии, находясь в составе биопленки, лучше переносят кислую среду и воздействие  $H_2O_2$ , защита *Gardnerella* spp. и одновре-



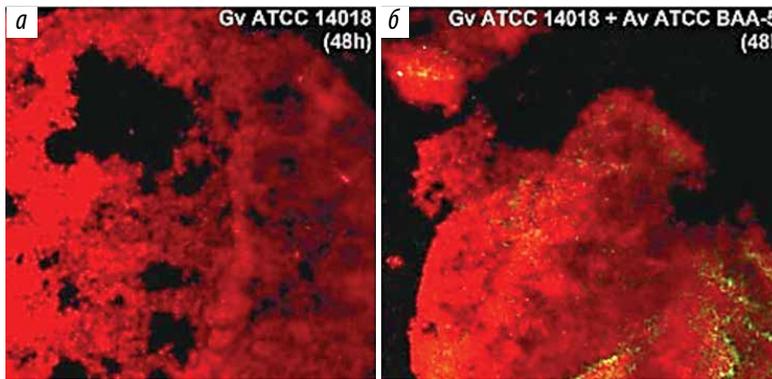
**Рисунок 2.7.** Коагрегация бактерий и образование биопленки. Схема (адаптировано из: Shvartsman E., 2022)

менно помогая другим бактериям, связанным с БВ, включая *Prevotella bivia*, расти и формировать полимикробную биопленку. Эта биопленка также обеспечивает устойчивость к противомикробным препаратам и способствует персистенции инфекции и ее рецидивированию.

Castro J. с соавт. (2017) на основе сравнительного транскриптомного анализа планктонных и биопленочных фенотипов определили, что, в отличие от планктонных видов *Gardnerella* spp., в биопленках была повышена экспрессия генов, участвующих в устойчивости к противомикробным препаратам, к стрессу и условиям «голодания» и характеризующейся низкой метаболической активностью. Этот фенотип может способствовать хронической и рецидивирующей природе БВ. Это говорит о том, что *G. vaginalis* способен радикально корректировать свой фенотип за счет обширного изменения экспрессии генов.

Были выявлены синергетические взаимодействия между *Fannyhessea vaginae* и *G. vaginalis* в биопленке за счет коагрегации и метаболической кооперации, повышенной устойчивости к АБ и стимуляции провоспалительного иммунного ответа хозяина.

Развитие патогенных микроорганизмов может сопровождаться формированием различных биопленок (рис. 2.8). При этом бактерии периодически высвобождаются из биопленки и мигрируют, обуславливая распространение инфекции.



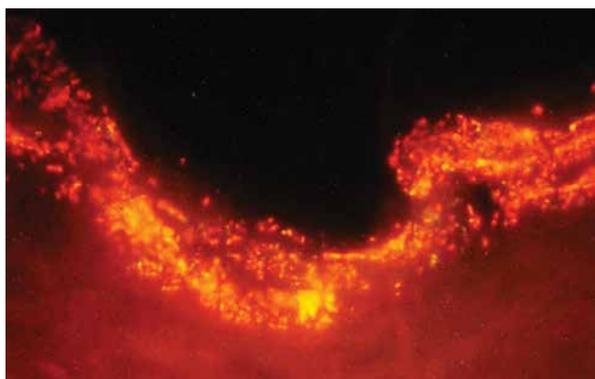
**Рисунок 2.8.** Бактериальная пленка: *a* – биопленка, образованная штаммом *G. vaginalis* ATCC 14018, *б* – биопленка, образованная штаммом *G. vaginalis* ATCC 14018 и штаммом *Fannyhessea vaginae*. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, окраска кристаллическим фиолетовым (цит. по: Castro J.R., 2020)

Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты – клеток и антител. Использование АБ в обычных дозах оказывается неэффективным, поскольку препараты не проникают в биопленку в концентрации, достаточной для борьбы с находящимися в ней микроорганизмами.

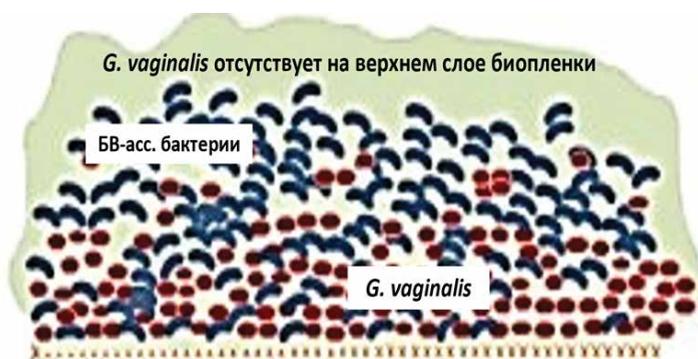
Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий в присутствии АБ в количествах в 500–1000 раз превышающих подавляющую концентрацию ЛС (рис. 2.9).

Представляет интерес относительное распределение и агрегация внутри биопленки *G. vaginalis* и БВ-ассоциированных бактерий – у 33 % консорциумов *G. vaginalis* отсутствовала в верхних слоях биопленки, в остальных случаях наблюдалось снижение концентрации снизу вверх так, что в верхних слоях эти бактерии практически отсутствовали (рис. 2.10).

Полимикробные взаимодействия в биопленке способствуют повышению резистентности возбудителей БВ к метронидазолу и клиндамицину. Десквамация вагинальных эпителиальных клеток, покрытых биопленкой, приводит к образованию «ключевых» клеток, которые можно увидеть при влажном анализе образцов вагинальной жидкости.



**Рисунок 2.9.** Пролиферирующая полимикробная биопленка с преобладанием видов *Gardnerella* на вагинальном эпителии на 35-й день после завершения стандартной терапии метронидазолом (зонд Cy5 *Gardnerella* spp., красная флуоресценция, зонд *Fannyhessia vaginae* Cy3, желтая флуоресценция  $\times 400$ ) (цит. по: Swidsinski S., 2023; в открытом доступе)

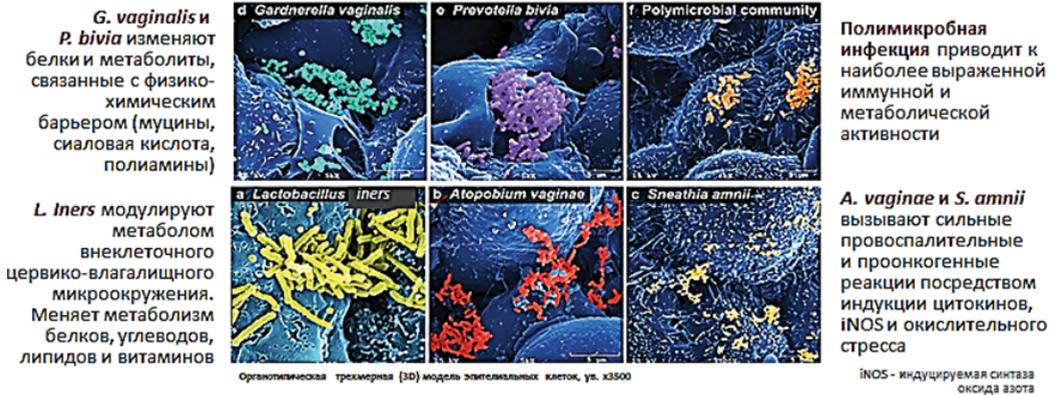


**Рисунок 2.10.** Схематическое изображение распределения двувидовой структуры биопленки, связанной с БВ (адаптировано из: Castro J., 2019)

**Бескислородные условия среды.** В норме экосистема влагалища существует в микроаэрофильных условиях (Medina-Colorado A.A., 2017). Установлена связь между измененными уровнями  $CO_2/O_2$  во влагалище и ростом патогенных бактерий. В обеспечении метаболизма анаэробов, ассоциированных с БВ, большое значение имеют ферменты – декарбоксилазы. Их действие направлено на декарбоксилирование аминокислот. Образованный в результате углекислый газ формирует бескислородные условия среды, а при повышении его парциального давления происходит соответствующее снижение давления кислорода, что создает условия, необходимые для размножения и жизнедеятельности анаэробной микрофлоры.

**Метаболическая активность возбудителей.** Изучение метаболизма микроорганизмов, участвующих в развитии БВ, в трехмерных моделях эпителия показало разную их активность (рис. 2.11), причем «коктейль» из четырех анаэробов – *G. vaginalis*, *P. bivia*, *F. vaginae*, *S. amnii* – приводит к наиболее сильной метаболической активности за счет синергетического взаимодействия, т. е. полимикробная инфекция характеризуется самой высокой метаболической активностью, что является результатом уникального вклада всех видов бактерий.

Было показано, что производство полиаминов, которые способствуют возникновению характерного аминного («рыбного») запаха, одного из клинических симптомов БВ, является результатом мономикробных инфекций *P. bivia*, *S. amnii* и полимикробного сообщества, содержащего эти же микроорганизмы, но не других БВ-ассоциированных бактерий.



**Рисунок 2.11.** Галерея микроорганизмов-возбудителей БВ и их метаболическая активность (адаптировано из: Łaniewski P. et al., 2021). Сканирующие электронные микрофотографии трехмерных моделей эпителиальных клеток шейки матки человека, инфицированных *L. iners*, *A. vaginae* (*Fannyhessea vaginae*), *S. amnii*, *G. vaginalis*, *P. bivia* и полимикробным сообществом из тех же бактерий. Для визуализации бактерии псевдоокрашены с помощью программного обеспечения Affinity Designer

Повышение активности протеолитических ферментов пролинаминопептидазы, сиалидазы, муциназы является другим важным фактором, обусловленным увеличением pH среды вагинального секрета.

Вследствие этого происходит гидролитическое расщепление белковых макромолекул, в том числе коллагена, что приводит к дезинтеграции клеток эпителия, нарушению их функции и повышению концентрации свободных жизнеспособных клеток во вагинальном секрете. Эти клетки становятся субстратом для обеспечения жизнедеятельности анаэробов, ассоциируемых с БВ. Активация ферментов сиалидазы и муциназы нарушает слизеобразование, облегчая доступность для микроорганизмов клеток эпителия.

**Разрушение вагинальной слизи.** Вагинальный эпителий покрыт слизью. Она в основном состоит из воды, ионов, липидов и высокогликозилированных гликопротеинов (муцинов). Слизь секретируется преимущественно в шейке матки, содержит IgG, который предотвращает прикрепление патогенных видов к клеткам хозяина, способствуя удалению патогенных видов. Кроме того, слизь играет важную роль в регуляции взаимодействия эпителия с микробиотой. Предполагается, что муцин поддерживает бактериальную адгезию полезных микробов. Разрушение слизи сиалидазой и другими продуктами жизнедеятельности бактерий ведет к повреждению эпителиального барьера, отшелушиванию поверхностных клеток, дальнейшему росту биопленок (Dong M., 2023; Lacroix G., 2020; Vagios S., 2021).

**Разрушение эпителиального слоя.** Равновесие между непрерывными процессами пролиферации, созревания и отшелушивания клеток вагинального эпителия имеет важное значение для поддержания эффективного барьера против патогенных и непатогенных микробов. Напротив, гибель и выделение эпителиальных клеток, превышающее их пролиферацию, снижает барьерную функцию и увеличивает восприимчивость к инфекциям.

*G. vaginalis* выделяет фермент вагиолизин, который оказывает цитотоксическое действие и приводит к гибели клеток эпителия (Mondal A.S., 2023). В присутствии *G. vaginalis* значительно увеличивалась гибель эпителиальных клеток и снижалась целостность эпителиального барьера специфичным способом, включая активацию NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и высвобождение провоспалительных цитокинов частично в результате активации ТOLL-подобных рецепторов (Anton L., 2022).

O’Hanlon D.E. с соавт. (2020) показали, что повышенное выделение поверхностных и промежуточных слоев эпителиальных клеток приводит к их уменьшению, а также обнажению и потере незрелых эпителиальных клеток, и, по мнению авторов, свидетельствует о двух последовательных фазах в процессе патогенеза БВ.

Roselletti E. с соавт. (2020) обнаружили повреждение и усиление апоптоза эпителиальных клеток у пациенток с БВ и показали, что эти процессы связаны с активацией каспазы 3 и присутствием *G. vaginalis*, т. е. с их прямым повреждающим действием.

Интенсивный цитолиз приводит к избытку углеводов, расщепление которых в этих условиях идет по пути маслянокислого брожения и образования короткоцепочечных жирных кислот. Это еще больше усиливает деструкцию эпителиальных клеток, ощелачивает среду и одновременно препятствует развитию воспалительной реакции. *L. iners* вносят свой вклад в цитотоксический эффект продукцией холестеринзависимого цитолизина, которая в 6 раз увеличивается в условиях недостаточной кислотности (Кузнецова И.В., 2018).

**Повышение концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$**  свидетельствует о нарушении функции реабсорбции в эпителии. Оно носит компенсаторный характер, поскольку при БВ наблюдается снижение концентрации осмотических веществ (глюкозы и мочевины), что приводит к повышению трансудации. Клеточная деструкция наряду с усилением трансудации приводит к увеличению выделений из влагалища. Анаэробы продуцируют летучие жирные кислоты и аминокислоты, расщепляемые ферментами до летучих аминов, которые обуславливают характерный «рыбный» запах выделений.

Наряду с дезинтеграцией клеточных слоев и цитолизом эпителия в биохимическом составе влагалищного секрета происходят изменения, отражающие нарушения практически всех ключевых показателей основных видов обмена веществ, модулируемые метаболитами и продуктами жизнедеятельности бактерий, и связанные с воспалением (Berard A.R., 2023).

Эпителиальные клетки влагалища производят ряд соединений с антимикробной активностью. Эти клетки также обладают мембраносвязанными Toll-подобными рецепторами, которые распознают патогены. Распознавание приводит к выработке провоспалительных цитокинов и активации антигенспецифического звена иммунитета (Witkin S.S., 2007).

**Иммунный ответ хозяина и воспаление.** Лейкоциты во влагалище при БВ встречаются редко, за исключением случаев сопутствующей инфекции (трихомонадной или кандидозной) и/или инфекции шейки матки (например, *C. trachomatis*). БВ также обычно не сопровождается болью, покраснением или отеком, типичными для выраженного воспаления тканей, что связано с подавлением иммунного ответа хозяина (рис. 2.12).



**Рисунок 2.12.** Механизмы подавления иммунитета при БВ (адаптировано из: Amabebe E. et al., 2022)

Однако сообщается о повышенных уровнях цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) в вагинальных смывах от женщин с БВ. Оказывается, в отличие от ранних колонизаторов, таких как *G. vaginalis* и *P. bivia*, которые могут активно подавлять местную воспалительную реакцию хозяина, уклоняясь от иммунной системы и создавая биопленку, другие БВ-ассоциированные бактерии, включая *F. vaginae*, являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина на их колонизацию. Так, *G. vaginalis* увеличивает секрецию ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , но не вызывает значительных изменений уровней других провоспалительных иммунных медиаторов, а роль *Prevotella bivia* в иммунном ответе ограничивается только повышением уровня ИЛ-1 $\beta$ . *F. vaginae* и другие БВ-ассоциированные микроорганизмы индуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, воспалительный белок макрофагов (MIP) -3 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  и других, что и способствуют появлению симптомов и клинических признаков БВ.

Повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  стимулирует увеличение выработки ИЛ-8 и коррелирует с притоком CD45<sup>+</sup> (гранулоциты, или сегментоядерные лейкоциты) и CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты) в очаг инфекции. Напротив, действие сиалидазы препятствует их миграции к очагу воспаления, что и определяет отсутствие воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища.

Известно, что повышенные уровни биогенных аминов, вырабатываемых БВ-ассоциированными микроорганизмами, не коррелируют с воспалением.

Таким образом, *G. vaginalis* и *P. bivia* (ранние колонизаторы), а также *Fannyhessea vaginae*, *Sneathia* spp. (вторичные колонизаторы) являются ключевыми бактериями в патогенезе БВ, а специфический состав вагинального микробного сообщества оказывает значительное влияние на воспаление слизистой оболочки влагалища за счет того, что БВ-ассоциированные виды бактерий индуцируют врожденный иммунный ответ нижних отделов полового тракта, отличающийся активацией провоспалительных цитокинов, что характеризует термин «невоспалительный синдром» как некорректный в отношении БВ.

**Зависимость симптомов от преобладающих видов бактерий.** В исследовании, изучавшем связь критериев Амсея с бактериальными таксонами, было описано, что виды *Eggerthella* и *Leptotrichia amnionii* были единственными бактериями, связанными со всеми четырьмя критериями Амсея (Srinivasan S., 2012). *L. crispatus* был единственным видом бактерий, ассоциированным с низким pH, отрицательным аминным тестом, отсутствием «ключевых» клеток и нормальными выделениями из влагалища. Напротив, женщины с высоким уровнем *L. iners* могут иметь как низкий, так и высокий уровень pH. Аминный запах обусловлен полиаминами, такими как путресцин, кадаверин и триметиламин, и несколькими бактериями, включая виды *Prevotella*, БВ-ассоциированные бактерии-1 и *Dialister microaerophilus*, которые были связаны с положительным аминным тестом. *G. vaginalis* не ассоциировался с аномальными выделениями из влагалища, тогда как *F. vaginae* не ассоциировался с аминным запахом, а *L. iners* – ни с одним из клинических критериев Амсея (Srinivasan S., 2012).

Разница в бактериальном составе при БВ может иметь не только значение с точки зрения симптомов, но и патогенетическое значение. *G. vaginalis* не индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, тогда как *Fannyhessea vaginae* индуцирует широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов (Muzny C.A., 2020a).

Некоторые бактерии, ассоциированные с БВ, вырабатывают сиалидазу, которая способствует разрушению защитного слоя слизи на вагинальном эпителии и, возможно, способствует образованию характерных гомогенных выделений, типичных для БВ. Потеря защитной слизи может привести к усилению прикрепления других бактерий, связанных с БВ, к образованию зрелой биопленки и повышению восприимчивости к восходящей инфекции женских половых путей (Gilbert N.M., 2019).

В целом эти данные позволяют предположить, что патогенный потенциал многих бактерий, ассоциированных с БВ, специфичен для штамма или вида.

### Ключевые положения и практические рекомендации

1. Факторы риска – это внешние или внутренние условия, воздействующие на организм, которые с определенной долей вероятности могут способствовать возникновению или рецидивированию БВ. Большинство факторов риска БВ являются модифицируемыми и их устранение может снизить риск БВ.
2. Женщины с БВ имеют гетерогенный микробиом с высоким разнообразием, при этом основным возбудителем БВ являются вирулентные виды *G. vaginalis*.
3. БВ – это полимикробная инфекция, в патогенезе которой принимают участие не только факультативные и облигатные анаэробные бактерии, но и аэробные бактерии, грибы, вирусы и *L. iners*.
4. Патогенез БВ имеет поэтапный характер и реализуется образованием полимикробных биопленок на эпителии влагалища, которые играют защитную роль для возбудителей.
5. БВ-ассоциированные виды бактерий индуцируют врожденный иммунный ответ нижних отделов полового тракта, отличающийся активацией провоспалительных цитокинов, что характеризует БВ как субклиническое воспаление.

# Скрининг и диагностика бактериального вагиноза

## 3.1. Скрининг

Скрининг (screening – «отбор, сортировка») – определенный набор диагностических процедур и консультаций специалистов, направленный на выявление заболеваний у клинически бессимптомных или имеющих минимальные клинические проявления лиц.

По поводу ББВ у исследователей и клиницистов пока нет единого мнения, и этот вопрос активно обсуждается, хотя в пользу наличия ББВ высказываются большинство ученых, а разногласия касаются необходимости его лечения.

### Бессимптомный бактериальный вагиноз

Как отмечают Muzny С.А. и Schwebke J.R. (2020) ББВ (т. е. отсутствие симптомов патологических выделений из влагалища и/или неприятного запаха) является очень распространенным – подавляющее большинство женщин с БВ (84 %) не предъявляют жалобы. Согласно исследованиям, в которых для выявления пациентов с БВ использовался стандартный скрининг, более 50 % больных не имели симптомов (Khedkar R., 2022).

Srinivasan S. (2012) считает, что разница в бактериальном составе при БВ может иметь значение с точки зрения выраженности/отсутствия симптомов – наличие *G. vaginalis* не ассоциировалось с аномальными выделениями из влагалища, а наличие *Fannyhessea vaginae* не ассоциировалось с запахом аминов. Обнаружение *L. iners* не было ассоциировано ни с одним из клинических критериев Амсея для БВ. Виды *Prevotella* способствуют выделению «рыбного» запаха, а *Eggerthella* и *Leptotrichia amnionii* были единственными бактериями, которые связаны со всеми 4 критериями Амсея.

Однако у некоторых женщин с ББВ на самом деле наблюдаются симптомы, но они их не распознают. В исследовании с участием 1063 женщин с БВ (по шкале Ньюджента  $\geq 7$ ) 35 % отрицали симптомы при подробном опросе, в то время как 14 % даже сообщили, что запах из влагалища был «приятный». При этом среди женщин без жалоб в этом исследовании врачи отмечали жидкие, однородные выделения при гинекологическом осмотре в 35 % случаев (Bautista С.Т., 2016). В другом исследовании выделения из влагалища имели место у 85 % женщин, однако только у 57 % из них действительно был БВ, определяемый по шкале Ньюджента (Hemalatha R., 2013). В исследовании Schwebke J.R. с соавт. (2007) у 12 % – в течение одного месяца наблюдался прогресс до симптоматического БВ, а через 3–4 мес – у 43,9 %. У 30 % пациенток БВ может разрешиться самостоятельно (Javed A., 2019).

Coudray M.S. с соавт. (2020) в своем обзоре на основании ряда статей отмечают, что уровень лактобактерий снижался задолго до появления симптоматического БВ и что вагинальная микробиота в основном состояла из строгих анаэробов, таких как *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, БВ-ассоциированных бактерий 2 и *G. vaginalis*.

Muzny С.А. (2020) обращает внимание на то, что согласно исследованиям, у относительно большой доли женщин с ББВ впоследствии развивается симптоматический БВ при отсутствии терапии – в течение 1 мес у 12–18 % и 4 мес у 44 % пациенток.

Ворошилина Е.С. с соавт. (2017) сравнили частоту нормоценоза и дисбиоза влагалища у женщин репродуктивного возраста, поделенных на группы в зависимости от характера жалоб, объективных данных при осмотре врачом и микроскопического исследования. У каждой пятой женщины, считающей себя здоровой (отсутствие жалоб), был выявлен дисбиоз, у остальных был нормоценоз, который чаще всего характеризовался преобладанием

*L. iners*, а вариант нормоценоза с преобладанием *L. crispatus* был лишь у каждой третьей женщины. В то же время вариант нормоценоза с преобладанием *L. crispatus* был обнаружен у 46,2 % женщин, которые были отнесены к группе клинически здоровых на основании опроса, осмотра врача и микроскопического исследования. Это говорит о том, что клиническая оценка состояния нижних отделов гениталий без учета данных микроскопии носит субъективный характер и в ряде случаев не позволяет выявить у пациентки дисбиоз влагалища.

### Целесообразность и значение скрининга БВ

В настоящее время неизвестно, является ли БВ более легкой формой инфекции, чем симптоматический, и различаются ли их патогенез, реакция на антибактериальную терапию (АБТ) или частота осложнений. Из-за отсутствия данных существуют разногласия относительно того, следует ли выявлять и лечить женщин с БВ. В большинстве клинических рекомендаций скрининг на БВ как в общей популяции, так и среди беременных женщин без симптомов не рекомендуется.

Однако большой объем эпидемиологических и микробиологических данных свидетельствует о том, что БВ является инфекцией, зависимой от полового поведения (по сути – ИППП, хотя точный этиологический фактор до сих пор не установлен), а бессимптомное течение ИППП является частым. Действительно, микробиологическая диагностика БВ с использованием микроскопии мазков, окрашенных по Граму, а также молекулярных методов диагностики, способны выявить БВ независимо от того, есть ли у женщины симптомы или они отсутствуют.

Эксперты отмечают, что скрининг необходим в группах высокого риска по ИППП, поскольку было показано, что риск заражения увеличивается у пациенток с БВ, даже бессимптомных (ISSVD, Vieira-Baptista P., 2023), и наоборот, выявление и лечение БВ снижают частоту ИППП (хламидиоза, гонореи, трихомониаза, инфекции, вызванной ВПГ и/или ВЗОМТ), которая составила 1,58 на человека в год у получавших лечение против 2,29 в группе наблюдения в течение 6 мес (Schwebke J.R., 2007).

Известно, что БВ связан с инфекциями в области хирургического вмешательства, например после гистерэктомии, и других вмешательств, в том числе после прерывания беременности (McElligott K.A., 2011; Carlsson I., 2018; Ziogou A., 2023).

Показано, что БВ/ББВ связаны с бесплодием у женщин (ОШ 3,32, 95 % ДИ 1,53–7,20), повышенным риском доклинического прерывания беременности (ОШ 2,36, 95 % ДИ 1,24–4,51), ранним самопроизвольным абортom (ОР 1,68, 95 % ДИ 1,24–2,27), поздними выкидышами (ОШ 6,32, 95 % ДИ 3,65–10,94), преждевременными родами (ОШ 2,16, 95 % ДИ 1,56–3,00) и инфекционно-воспалительными осложнениями после родов (ОШ 2,53, 95 % ДИ 1,26–5,08), в том числе после кесарева сечения (ОР 8,0, 95 % ДИ 1,02–62,79) (Долгов Г.В., 2012; Leitich H., 2007; Muzny C.A., 2020; Ziogou A., 2023). У женщин, регулярно проходивших скрининг с помощью определения pH, значительно чаще выявляли БВ, чем в контрольной группе (48 против 27 %). Эти женщины получали лечение, и частота преждевременных родов у них была вдвое меньше (4,7 против 10,2 % соответственно) (Gjerdengen D., 2020).

Поэтому ряд экспертов выступают за скрининг и лечение БВ перед плановой гистерэктомией и другими оперативными вмешательствами для предотвращения послеоперационных осложнений, а также для профилактики преждевременных родов и осложнений после родов (Остроменский В.В., 2011; Muzny C.A., 2020). В связи с этим в ряде клинических рекомендаций сформулированы показания для скрининга среди отдельных групп женщин.

### Показания к обследованию на БВ у бессимптомных женщин:

- беременные женщины с повышенным риском преждевременных родов (клинические рекомендации SOGC, Yudin M.H., 2017; POAG, 2019);
- перед гинекологическими операциями (в том числе искусственным прерыванием беременности), введением внутриматочных средств и другими внутриматочными манипуляциями (клинические рекомендации POAG, 2019);
- женщины без симптомов БВ, желающие в ближайшее время забеременеть (клинические рекомендации DGGG, OEGGG и SGGG, 2023).

## Методы скрининга

Известно, что pH влагалища значительно выше у женщин с БВ и варьирует в диапазоне от 5 до 6,2. В нескольких исследованиях уровень pH влагалища, равный более 4,5, идентифицировал БВ с чувствительностью 72–84 % и специфичностью 60–66 % (Hemalatha R., 2013; Gjerdingen D., 2020; Metgud S.C., 2022). Однако тест неспецифичен, и его повышение может наблюдаться и у женщин с другими вагинальными инфекциями.

Комбинированный тест, включающий pH и аминный тест имел самую высокую чувствительность (88 %) и самое высокое положительное прогностическое значение (62 %), по сравнению с другими комбинациями (Mittal V., 2012). В другом исследовании модифицированные критерии Амсея (два критерия против трех при отсутствии выделений) по сравнению с оригинальным показал чувствительность 82,0 против 75,6 %, положительное прогностическое значение – 92,4 против 94,7 %, отрицательное прогностическое значение – 78,4 против 73,5 % соответственно, общее согласие – 85,6 против 83,5 %, т. е. диагностическая точность указанной комбинации была сопоставимой или несколько выше, чем у классических критериев Амсея (Schwebke J.R., 2018).

Согласно рекомендациям IUSTI/WHO (2018), положительный результат прямой микроскопии мазка, окрашенного по Граму, может использоваться у женщин без симптомов.

Таким образом, для скрининга БВ при отсутствии симптомов за рубежом рекомендуется использовать критерии Амсея, при этом достаточно двух положительных критериев (pH и тест с КОН), или микроскопию мазка, окрашенного по Граму («ключевые» клетки).

В условиях реальной клинической практики в Российской Федерации скрининг БВ у беременных не регламентирован. Однако в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (РОАГ, 2019) рекомендовано выполнение микроскопического исследования вагинального отделяемого, поэтому можно говорить о микроскопии как скрининге любых инфекций, определяемых этим методом, в программе прегравидарной подготовки и наблюдении беременных.

## 3.2. Диагностика

Диагностика симптоматического БВ проводится на основании клинической картины (жалоб, объективных признаков) и лабораторных данных.

### 3.2.1. Клиническая картина

Клиническая картина заболевания представлена субъективными симптомами (жалобами пациентки) и объективными признаками, которые констатирует врач при осмотре.

**Субъективные симптомы (жалобы)** включают:

- повышенное количество выделений из половых путей, часто с неприятным «рыбным» запахом, усиливающимся после незащищенного полового акта, проведения гигиенических процедур с использованием мыла, после менструации;
- дискомфорт, зуд и/или жжение в области наружных половых органов;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- болезненность во время половых контактов (диспареуния).

Однако не все пациентки с БВ предъявляют указанные жалобы.

Долгое время считалось, что БВ не имеет клинических симптомов воспаления. Однако, по крайней мере, 3 из 5 классических симптомов воспаления присутствуют при БВ – отек (экссудация), боль (зуд, жжение, дискомфорт), нарушение функции (дизурия, диспареуния) по крайней мере у 25–92 % женщин.

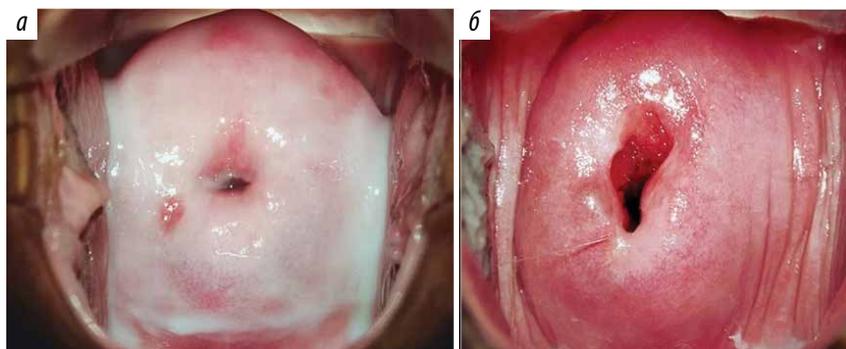
Увеличение выделений из влагалища является наиболее распространенной жалобой, на которую указывают, по данным разных авторов, от 81 до 92 % пациенток, запах беспокоит от 32 до 72 %, зуд, жжение и боль – от 45 до 60 %, диспареуния – от 25 до 65 %, дизурия – от 25 до 45 % (Khedkar R., 2022; Alshahrani M.S., 2022). В одном из исследований обнаружено, что 57 % пациентов без БВ и 58 % с БВ жаловались на выделения и запах

в течение 6 мес, предшествующих опросу. Ни один из симптомов БВ не является специфическим, и они могут встречаться при других вагинальных инфекциях, что свидетельствует о вариабельности симптомов и их ненадежности для постановки диагноза.

#### Объективные признаки:

- гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища (рис. 3.1).

В зависимости от продолжительности болезни характер выделений может быть различным. В начале заболевания бели обычно жидкой консистенции, белого или сероватого оттенка. При длительном течении БВ они приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, обладают свойством пениться, слегка тягучие и липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища и влагалищной части шейки матки. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных, но в среднем их объем около 20 мл в сутки (примерно в 10 раз выше, чем в норме).



**Рисунок 3.1.** Осмотр шейки матки в зеркалах: *а* – бактериальный вагиноз (однородные сливкообразные выделения в повышенном количестве); *б* – физиологическая картина (выделения однородные и прозрачные) (цит. по.: Chen X., 2021; в открытом доступе)

При осмотре в зеркалах эти выделения легко удаляются со слизистой оболочки ватным тампоном. В большинстве наблюдений вагинальное содержимое имеет запах «гнилой» рыбы, улавливаемый врачом при обследовании, но не всегда.

Поскольку БВ не имеет специфических симптомов и признаков, лабораторное его подтверждение является обязательным.

### 3.2.2. Клинические методы диагностики бактериального вагиноза

#### Критерии Амсея (Amsel)

Критерии Амсея, первоначально опубликованные в 1983 г., обеспечивают доступную и клинически определенную основу для диагностики БВ и рекомендованы Российскими клиническими рекомендациями «Бактериальный вагиноз» (2021).

Для определения наличия или отсутствия БВ используют четыре критерия:

- патологические (белые/желтые однородные) выделения;
- pH влагалищной жидкости более 4,5;
- положительный аминный тест («рыбный» запах после добавления 10 % раствора гидроксида калия (КОН) к влажному препарату);
- обнаружение «ключевых» клеток при микроскопии влажного неокрашенного препарата влагалищных выделений.

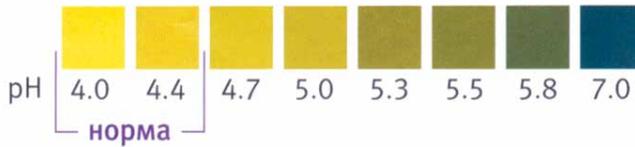
Для подтверждения диагноза должны присутствовать три из четырех вышеуказанных критериев. Чувствительность критериев Амсея – 76 % (по другим данным – всего 37 %).

### Комментарии

**Патологические выделения.** Некоторые врачи склонны принимать сообщение пациента о патологических выделениях в качестве положительного критерия. Однако данный параметр является объективным и должен оцениваться самим врачом при осмотре влагалища и шейки матки в зеркалах.

**pH влагалищной жидкости.** Щелочная среда влагалищного содержимого является результатом уменьшения образования МК лактобактериями. В норме pH влагалищной жидкости находится в диапазоне от 3,8 до 4,5 (слабокислая).

Измерение pH проводят во время осмотра с помощью индикаторных полосок со шкалой деления не более 0,2 (рис. 3.2).

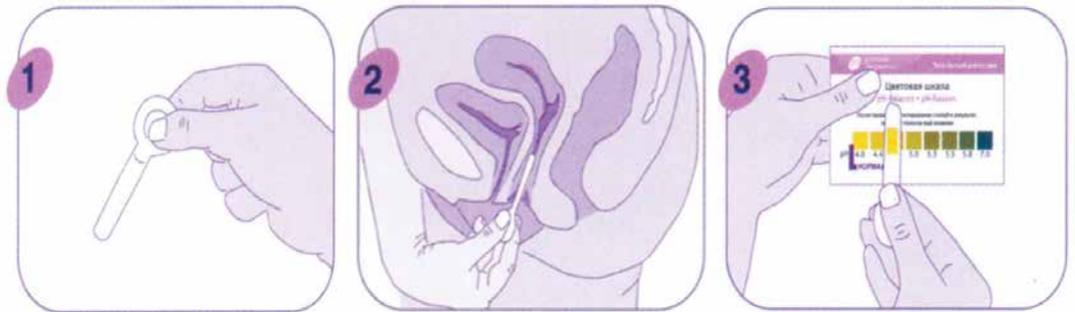


**Рисунок 3.2.** Цветовая шкала теста pH-метрии

Для БВ характерен сдвиг в щелочную сторону (в среднем 6,0).

Для выполнения pH-метрии можно использовать универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации pH-метров. Для измерения pH отделяемое либо наносится тампоном непосредственно на бумагу, либо полоска бумаги помещается в вагинальную жидкость, сохраняющуюся на створках извлеченного из влагалища вагинального зеркала. Материалом для исследования может быть также смыв содержимого влагалища стерильным физиологическим раствором.

Удобным (в том числе для самостоятельного тестирования) является Тест pH-баланс в виде аппликатора. Его вводят во влагалище на 2,5 см и после прижатия к стенке влагалища на 10 с извлекают и сравнивают цвет полоски со цветовой шкалой (рис. 3.3).



**Рисунок 3.3.** Определение уровня pH влагалища с помощью аппликатора Тест pH-баланс

Измерение pH влагалища как инструмент диагностики обладает разными диагностическими характеристиками для выявления вагиноза/вагинита (табл. 3.1).

**Таблица 3.1.** Диагностические характеристики pH-метрии влагалища для выявления вагиноза/вагинита (цит. по: Lin Y.P., 2021)

Инфекции	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Бактериальный вагиноз	79	56	71
Аэробный вагинит	50	76	63
Грибковая инфекция	22	–	–

Хотя чувствительность изолированного измерения pH (с использованием порогового значения 4,5) относительно высока для диагностики БВ, специфичность и положительное прогностическое значение (34 %) низкие. Наличие повышенного pH, кроме БВ, характерно для аэробного вагинита (АВ)/десквамативного вагинита, трихомониаза, атрофического вагинита или цервицита (*Ch. trachomatis* или *N. gonorrhoeae*). При низком pH необходимо также учитывать диагноз цитолитического вагиноза.

При попадании в вагинальное отделяемое цервикальной слизи, крови или спермы может наблюдаться ложный положительный результат.

Во многих странах pH-метрия является первой линией скрининга. При сдвиге показателя кислотности в щелочную сторону (от 4,5 до 7,5) необходима дифференциальная диагностика вагинальных инфекций. Даже при отсутствии жалоб пациентки и клинических признаков в таких ситуациях рекомендовано проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) (см. ниже).

Во многих медицинских организациях РФ (более 50 %) выполнение измерения pH влагалища не доступно ввиду отсутствия соответствующих тестовых материалов (Савичева А.М., 2022).

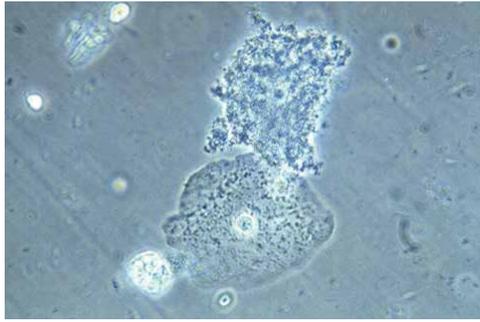
**Аминный тест.** Сообщение пациента о наличии запаха выделений также не может быть принято в качестве положительного критерия. Важно отметить, что в контексте критериев Амсея аминный тест считается положительным только после нанесения КОН на влажный препарат. Проведение данного теста именно с использованием КОН указано во всех зарубежных и отечественных клинических рекомендациях. Контрверсионно в клинических рекомендациях IUSTI/WHO (2018) указано: «Рыбный запах (если он не замечен, добавьте несколько капель 10 % КОН)».

Реакция выполняется на предметном стекле с каплей влагалищной жидкости и 10 % раствором КОН. При смешивании влагалищных выделений и нескольких капель щёлочи усиливается или возникает характерный запах «гнилой рыбы», что свидетельствует о положительном результате теста. Появляющийся при этом запах оценивают немедленно после добавления щелочи, поскольку он быстро рассеивается. Тест с высокой степенью вероятности указывает на наличие БВ и/или трихомониаза. Появление запаха обусловлено изменением состава органических кислот в вагинальной жидкости и повышением уровня органических аминов (путресцина, кадаверина, триэтиламина и др.) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот анаэробными бактериями. Нелетучие соли этих соединений при щелочном значении pH превращаются в летучие амины, и «рыбный» запах становится ощутимым или усиливается. Вместе с тем *G. vaginalis*, с высокой частотой выделяемая при БВ, не продуцирует эти соединения. Поэтому в случаях полного доминирования *G. vaginalis* в составе вагинального микробиоценоза аминотест будет отрицательным.

Однако в клинической практике проведение аминотеста затруднено в связи с тем, что в действующих приказах оснащения кабинета врача не предусмотрено наличие раствора КОН. Кроме того, различные исследования показали, что тест на запах имеет отличную специфичность (>90 %), но очень низкую чувствительность (около 40 %).

**Микроскопия влажных мазков.** В настоящее время подтверждена высокая диагностическая ценность нативной микроскопии влажных неокрашенных препаратов с увеличением 1000 (точность диагностики 82,6 % против других критериев Амсея – 41,3 %). Метод представляет собой прямое микроскопическое исследование нативных препаратов специально обученным лечащим врачом на месте без участия лаборатории «у постели больной» (Bed side).

Целью данного метода является выявление «ключевых» клеток (рис. 3.4).



**Рисунок 3.4.** Простая микроскопия нативного (влажного) мазка из влагалища. Изображены две эпителиальные клетки, нормальная клетка (внизу) и эпителиальная клетка, внешняя часть которой покрыта бактериями (вверху), что придает клетке шероховатый, пунктирный вид – «ключевая» клетка (цит. по: <https://phil.cdc.gov/>; в открытом доступе)

Обнаружение «ключевых» клеток во влажном мазке само по себе является точным критерием с чувствительностью 90 % и специфичностью 98 %. Рекомендуется фазово-контрастная микроскопия (метод микроскопического исследования прозрачных, не поглощающих света объектов, основанный на усилении контраста интенсивности за счет сдвига фаз электромагнитной световой волны) при увеличении 400.

Нет единого мнения по поводу лучшего места для взятия образца. Следует избегать забор материала из заднего свода, так как данная локализация подвергается воздействию цервикального секрета и, таким образом, может иметь более высокий pH и большее количество воспалительных клеток. По той же причине следует избегать прикасаться к шейке матки. Одно исследование показало более высокую чувствительность к БВ и *Candida spp.*, если проводится отбор проб из нижней трети влагалища или переднего свода. Не следует соскабливать эпителий влагалища. Можно использовать несколько устройств, в том числе эндоцервикальную щетку, пластиковый шпатель, дакроновый тампон или даже палец в перчатке без талька.

Подготовку предметного стекла можно выполнить, нанеся каплю физиологического раствора и добавив небольшое количество выделений или распределив образец на предметном стекле, а затем добавив каплю физиологического раствора (первый метод может быть предпочтительнее, если выделения обильные, так как это помогает разбавить его и обеспечить лучшую визуализацию его компонентов с меньшим перекрытием). После этого покровное стекло помещается и прижимается во избежание образования пузырьков воздуха, а чрезмерное количество жидкости удаляют с помощью впитывающей бумаги.

Однако выполнение микроскопии влажных мазков в медицинских организациях невозможно, так как наличие микроскопа не входит в стандарт оснащения кабинета врача. А обнаружение «ключевых» клеток при микроскопии мазков, окрашенных по Граму, считается самостоятельным тестом (критерий Шпигеля).

**Диагностические характеристики критериев Амсея** для выявления БВ представлены в табл. 3.2.

**Таблица 3.2.** Диагностические характеристики критериев Амсея для выявления БВ (цит. по: Lin Y.P., 2021)

Критерии	Чувствительность	Специфичность
Патологические выделения	79	27
pH >4,5	72	60
Аминный тест	46	78
«Ключевые» клетки	98	90

**Примечание.** Чувствительность (истинно положительная пропорция) отражает долю положительных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые. Иными словами, чувствительность диагностического теста показывает вероятность того, что больной субъект будет классифицирован именно как больной. Специфичность (истинно отрицательная пропорция) отражает долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые, т. е. вероятность того, что не больные субъекты будут классифицированы именно как не больные.

Таким образом, диагностика по критериям Амсея в рутинной клинической практике в медицинских организациях РФ недоступна, но по ряду клинических симптомов заболевания на этапе первичного обследования можно заподозрить БВ, при этом особое внимание необходимо обратить на пациенток с наличием белей на фоне неэффективной и безуспешной АБТ и противовоспалительной терапии заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища, считая это одним из важных диагностических критериев для постановки диагноза.

По мнению проф. Савичевой А.М. (2022), поскольку в настоящее время в рутинной практике ни один из этих критериев не используется и даже жалобы на вагинальные выделения с аминным запахом предъявляют далеко не все женщины, диагностика по критериям Амсея носит исторический характер. Зарубежные исследователи считают, что диагностика по критериям Амсея является эмпирической и имеет значение лишь в условиях низких ресурсов там, где современные методы диагностики недоступны (Redelinghuys M.J., 2020). Окраска по Граму является надежным методом диагностики БВ, и критерии Амсея должны быть подтверждены микроскопией мазка, окрашенного по Граму (Moussavi Z., 2004).

### Экспресс-тест BV Blue

Для диагностики БВ был предложен цветной диагностический тест BV Blue (Gryphus Diagnostics LLC, Birmingham A., 2001), основанный на определении активности фермента сиалидазы в вагинальных мазках. Сиалидаза продуцируется представителями группы бактерий, характерных для БВ: *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., и способствует адгезии бактерий к клеткам эпителия. Сиалидаза обладает также муциназной активностью и может облегчать проникновение микрофлоры, ассоциированной с БВ в верхние отделы мочеполовой системы. Повышенный уровень сиалидазы коррелирует с БВ и с преждевременными родами.

Экспресс-тест BV Blue одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для использования медицинскими работниками для диагностики инфекции вместо стандартного офисного тестирования для улучшения диагностики и быстрого лечения БВ.

Тампон с вагинальным отделяемым на 10 мин опускают в тестовую пробирку с хромогенным субстратом. Затем в пробирку добавляют проявитель. При уровне активности фермента  $>7,8$  ед. хромогенный субстрат тест-системы меняет окраску на сине-зеленую (положительный результат теста), а при более низкой активности сиалидазы окраска раствора остается желтой (отрицательный результат). Представленный на рынке Тест OSOM BV Blue обладает чувствительностью и специфичностью анализа 88–94 и 91–98 % соответственно.

В проведенном проспективном исследовании Foessleitner P. с соавт. (2021) определение уровня сиалидазы тестом OSOM BV Blue у бессимптомных беременных пациенток показал чувствительность 81 % и специфичность 100 %, прогностическое значение составило 100 %.

## 3.3. Лабораторные методы диагностики бактериального вагиноза

### Микроскопическое исследование окрашенных мазков

#### Микроскопия мазков, окрашенных по Граму

Метод является эталонным для диагностики БВ (IUSTI/WHO, 2018).

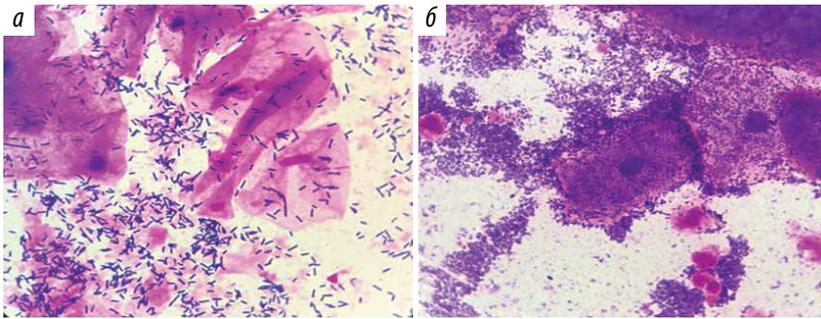
Правильность забора материала имеет важное значение для получения качественного препарата и, соответственно, правильного результата. РОАГ (2021) рекомендует следующий Порядок получения клинического материала для микроскопического исследования влагалищных мазков:

- после введения во влагалище зеркала отделяемое берут стерильным дакроновым или ватным тампоном из заднего и с боковых сводов или с патологически измененных участков слизистой оболочки; исследуемый материал (отделяемое влагалища) наносят тонким слоем на предметное стекло, стараясь, чтобы материал распределился равномерно, сохраняя естественное взаиморасположение всех компонентов микробиоценоза;

- клинический образец из цервикального канала берут, используя ватный/дакроновый тампон или специальную щеточку; наружное отверстие цервикального канала необходимо тщательно обработать от вагинальных выделений с помощью ватного или марлевого тампона, чтобы предотвратить возможную контаминацию; тампон вводят в цервикальный канал на глубину 1–2 см и несколько раз вращают; материал с тампона переносят на предметное стекло, прокатывая его по стеклу;
- препарат высушивают на воздухе и в закрытой маркированной ёмкости, отправляют в лабораторию в тот же день; микроскопию проводят при увеличении 1000.

После проведения курса лечения вагинальными ЛС забор материала рекомендуется выполнять не ранее 48–72 ч после последнего введения.

Микроскопическим маркером, характерным для БВ, является наличие «ключевых» клеток в отделяемом влагалища. «Ключевые» клетки – эпителиальные клетки влагалища, покрытые мелкими грамвариабельными коккобактериями вследствие прямой адгезии бактерий на поверхности клетки и суперадгезии на адгезированные микробные клетки (рис. 3.5).



**Рисунок 3.5.** Микроскопия мазков влагалищного секрета: *а* – норма; *б* – бактериальный вагиноз («ключевые» клетки). Окраска по Граму,  $\times 1000$  (из архива Е.С. Ворошилиной)

Окраска по Граму позволяет дифференцировать розовые (грамотрицательные) и фиолетовые (грамположительные) микроорганизмы в препарате. Оценивают различные морфотипы (кокки, палочки, вибрионы, нитевидные) микроорганизмов, их грампринадлежность, наличие «ключевых» клеток, количество полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов (ПЯНЛ) и соотношение ПЯНЛ к эпителиальным клеткам (индекс воспаления).

Оценка микробиоценоза – это не только обнаружение лейкоцитов и морфотипов бактерий. Это обязательно – отношение лейкоцитов к эпителиальным клеткам, наличие или превалирование лактобактерий, наличие базальных/парабазальных клеток, «ключевых» клеток, их дифференцировка от «ложноключевых» и многие другие параметры, что не всегда отмечается лаборантами в заключении исследования (рис. 3.6).

### **Характеристика объектов, визуализируемых при микроскопии мазка влагалищного содержимого, окрашенного по Граму**

**Эпителиоциты** – клетки слизистой оболочки мочеполового тракта. В зависимости от анатомического положения они отличаются по виду и по размеру.

**Эпителиальные клетки влагалища** представлены четырьмя видами (рис. 3.7).

**Эпителиальные клетки эндоцервика.** Цилиндрические, по размеру меньше, чем поверхностные клетки эпителия влагалища, соотношение ядра и цитоплазмы от 1:3 до 1:5.

**Эпителиальные клетки уретры.** По величине и форме занимают промежуточное положение между крупными поверхностными клетками влагалища и более мелкими цилиндрическими клетками шейки матки.

Дата печати результата: 10.07.2022

Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения
Трихомонады	<b>не обнар</b>	в препарате	не обнаружены
Грам (-) диплококки	<b>не обнар</b>	в препарате	не обнаружены
<b>Отделяемое влагалища (V)</b>			
Эпителий плоский (V)	<b>умерен.</b>		
Эпителий цилиндрический (V)	<b>не обнар</b>		
Ключевые клетки (V)	<b>обнаруж.</b>		не обнаружены
Лейкоциты (V)	<b>0-2</b>	п/зр.	
Эритроциты (V)	<b>не обнар</b>		
Грам (+) палочки (V)	<b>скудн.</b>		
Грам (+) коккобациллы (V)	<b>больш.</b>		
Грам (+) кокки (V)	<b>скудн.</b>		
Морфотипы строгих анаэробов (V)	<b>больш.</b>		
Грам (-) палочки (V)	<b>не обнар</b>		
Элементы грибов (V)	<b>не обнар</b>		не обнаружены
<b>Отделяемое цервикального канала (C)</b>			
Эпителий плоский (C)	<b>скудн.</b>		
Эпителий цилиндрический (C)	<b>обнаруж.</b>		
Ключевые клетки (C)	<b>не обнар</b>		не обнаружены
Лейкоциты (C)	<b>5-10</b>	п/зр.	
Эритроциты (C)	<b>не обнар</b>		
Грам (+) палочки (C)	<b>ед.в ред</b>		
Грам (+) коккобациллы (C)	<b>скудн.</b>		
Грам (+) кокки (C)	<b>ед.в ред</b>		
Морфотипы строгих анаэробов (C)	<b>скудн.</b>		
Грам (-) палочки (C)	<b>не обнар</b>		
Элементы грибов (C)	<b>не обнар</b>		не обнаружены

Комментарии к заявке:

Локализация: Отделяемое цервикального канала, влагалища

Грам (+) - грамположительный

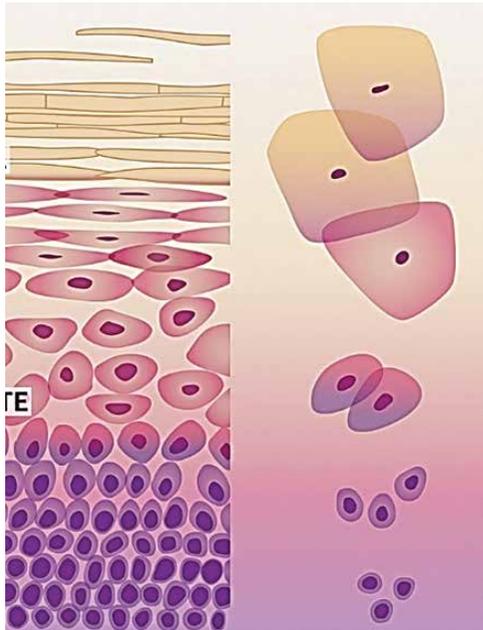
Грам (-) - грамотрицательный

**Внимание!** В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта с описанием исследования. [www.invitro.ru](http://www.invitro.ru)

Продолжение на следующей странице



**Рисунок 3.6.** Пример заключения микроскопии влагалищного мазка. V – мазок из влагалища, C – мазок из цервикального канала. Пациентка Г., 23 года. В мазке из влагалища обнаружены: грамположительные коккобациллы, морфотипы строгих анаэробов, «ключевые» клетки



Поверхностные клетки. Крупные клетки (диаметром 50–60 мкм) округлой или полигональной формы, иногда с загнутыми краями, прозрачные, базо- или эозинофильные, с центрально расположенным овоидной формы сморщенным ядром. Соотношение ядра и цитоплазмы составляет 1:15–1:25. Наиболее многочисленны у женщин репродуктивного возраста

Промежуточные клетки. Среднего размера (30–40 мкм), ладье-видной, от овальной до многоугольной формы, базофильные, с центрально расположенным округлым ядром, с уменьшенным соотношением ядро/цитоплазма

Парабазальные клетки. Форма от круглой до продольно-овальной, размером 20 мкм, цитоплазма базофильная, небольшое ядро, Преобладающий вид клеток у женщин в постменопаузе

Базальные клетки. Форма округлая или цилиндрическая, размер 10–12 мкм, узкое базофильное цитоплазматическое пространство в виде ободка, крупное круглое гиперхроматическое ядро

**Рисунок 3.7.** Клетки влагалищного эпителия, визуализируемые при микроскопии окрашенного мазка

**Полиморфноядерные лейкоциты.** Небольшие по размеру, приблизительно, как клетки базального слоя влагалища; круглые ядра – сегментированные (во влажном препарате видны при увеличении 400, в окрашенном при увеличении 1000). Увеличение их количества в мазке свидетельствует о воспалительном характере патологического процесса во влагалище или шейке матки.

**Соотношение лейкоцитов и клеток эпителия.** Более важный параметр, чем лейкоцитоз, в норме – менее 1:1, при воспалении – сдвиг в сторону лейкоцитов.

**Бактерии.** Имеют круглую (кокки) либо палочковидную форму (палочки, бациллы). *Lactobacillus* spp. – преобладают над остальными микроорганизмами во влагалище здоровых женщин репродуктивного возраста – относительно крупные палочки с тупыми концами, при окраске по Граму – фиолетового цвета, метиленовым синим – интенсивно-синего цвета. После окраски по Граму другие микроорганизмы грамположительные имеют фиолетовый цвет, грамотрицательные – розовый. Морфотип гарднерелл описывают как грамотрицательные или грамвариабельные мелкие коккобациллы.

**Абсолютные патогены.** Диплококки, расположенные вне- и внутриклеточно, морфологически сходные с гонококками (в форме боба или кофейного зерна), расположены внутри или в тесной связи с клетками цилиндрического эпителия, к которому они имеют тропность. Наличие гонококков при микроскопии в настоящее время указывать некорректно. Для обнаружения гонококков рекомендованы методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК).

**Простейшие.** *Trichomonas vaginalis* – подвижные микроорганизмы, сравнимые по размеру с парабазальными клетками эпителия, иногда несколько меньше, имеют четыре жгутика и в нативных мазках совершают характерные конвульсивные движения, их видно при увеличении 100 и 400. Диагностика трихомонадной инфекции выше при микроскопии нативного препарата. Возможен ложноположительный результат у пациенток в постменопаузальном возрасте из-за сходства с парабазальными клетками.

**Дрожжеподобные грибы.** Представлены в основном грибами рода *Candida*, могут визуализироваться бластоспорами (на стадии начала размножения, размером с ядро поверхностной клетки вагинального эпителия), псевдогифами (псевдомицелий, вегетативная форма гриба) и гифами; все хорошо видны при увеличении

400, 1000. Иногда в мазке могут быть ворсины ваты, которые напоминают псевдогифы, но они значительно больше и никогда не имеют ни перегородок, ни почек.

**Сперматозоиды.** Имеют маленькую головку и длинный хвост.

**Слизь.** Оптическое аморфное образование, составляющее фон в мазке. Во влажном препарате слизь видна как некая масса, образующая тяжи.

### **Интерпретация результатов микроскопии мазка содержимого из влагалища, цервикального канала и уретры**

Определение степени лейкоцитарной реакции на основании визуализации и подсчета абсолютного количества лейкоцитов в поле зрения микроскопа является дискуссионным и точно не определено. Критерий использования повышенного количества лейкоцитов при микроскопии содержимого эндоцервикального канала, окрашенного по Граму, при диагностике цервицита не стандартизирован и диагностически не значим (РОАГ, 2021).

Некоторые авторы предлагают такие критерии при просмотре более 5 полей зрения при увеличении 1000: вагинит – более 15–20 лейкоцитов, цервицит – более 10 (при условии наличия слизисто-гнойных выделений из цервикального канала), уретрит – более 10 (у мужчин – более 5) при заборе материала из соответствующих локусов (Рахматулина М.Р., 2015).

Повышенное количество лейкоцитов в мазке у женщин с БВ связано с объективными признаками вагинита и цервицита, и обнаружение лейкоцитоза расценивают как предиктор наличия вагинальных или цервикальных инфекций: вероятность кандидоза (ОШ 7,9, 95 % ДИ 2,2–28,9), хламидийной инфекции (ОШ 3,1, 95 % ДИ 1,4–6,7), гонореи (ОШ 2,7, 95 % ДИ 1,3–5,4) или трихомониаза (ОШ 3,4, 95 % ДИ 1,6–7,3). Подсчет лейкоцитов в диагностике вагинальных инфекций имеет умеренную чувствительность (64–83 %) и специфичность (60–72 %), низкую положительную прогностическую ценность (12–59 %) и высокую отрицательную прогностическую ценность (77–98 %) (Geisler W.M., 2004).

Клиническими рекомендациями РОАГ (2021) рекомендуется оценивать плотность бактерий в мазке в модификации Анкирской (4-бальная система по числу микробных клеток, обнаруживаемых в одном поле зрения при микроскопии с иммерсией):

+ – до 10 микробных клеток в поле зрения – минимальное (небольшое) количество;

++ – от 11 до 100 микробных клеток в поле зрения – умеренное количество;

+++ – от 100 до 1000 микробных клеток в поле зрения – большое количество;

++++ – более 1000 микробных клеток в поле зрения – массивное количество.

Однако оценка указанного количества обнаруженных клеток не приводится.

Качественная оценка микрофлоры в препаратах включает дифференциацию морфотипов по их тинкториальным (тип окрашивания) и морфологическим признакам.

Система оценки микроэкологии влагалища по результатам микроскопии мазка представлена в табл. 3.3.

Состояние микробиоценоза влагалища оценивают как нормальное при следующих условиях: очертания клеток вагинального эпителия чёткие, соотношение полиморфноядерных лейкоцитов и клеток вагинального эпителия менее или равно 1:1, преобладание лактобактерий, отсутствие псевдомицелия, бластоспор дрожжеподобных грибов, трихомонад.

Предположение о наличии БВ при микроскопическом исследовании отделяемого влагалища может быть сделано на основании оценки следующих параметров: уменьшение количества или исчезновение лактобактерий – грамположительных палочек различной длины и толщины, увеличение количества смешанной микробной (нелактобактериальной) флоры, наличие «ключевых» клеток, снижение количества ПЯНЛ или их отсутствие, отношение ПЯНЛ к эпителиальным клеткам менее 1:1.

Развитие технологий позволило усовершенствовать микроскопическую технику, оснастить её дополнительными устройствами для получения цифровых изображений, их хранения, программной обработки и документирования полученных результатов.

Для диагностики БВ микроскопическим методом (окрашенных по Граму препаратов) рекомендуется использовать критерии Ньюджента и предложенную им бальную систему.

**Таблица 3.3.** Оценка микроэкологии влагалища по результатам микроскопии мазка влагалищного содержимого (адаптировано из: Li T., 2019)

Признаки	Норма	Патология
Плотность бактерий	II (++) 11–100 в п/зр III (+++) 101–1000 в п/зр)	I (+ 1–10 в п/зр) IV (++++ более 1000 в п/зр)
Разнообразие бактерий	II (4–6 в п/зр) III (7–9 в п/зр)	I (1-3 в п/зр) IV (более 10 в п/зр)
Доминантная флора	Большие грамположительные палочки (лактобактерии)	Грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки) Грамвариабельные и -отрицательные кокки ( <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.) Грамотрицательные палочки ( <i>E. coli</i> ) Грибы (споры, почки, гифы)
Шкала Ньюджента	1–3	Более 7
Шкала Дондерса	Менее 3	3 и более
pH влагалища	3,8–4,5	<3,8 >4,5
Патогены	Отрицательно	Трихомонады, диплококки

### Критерии Ньюджента (Nugent)

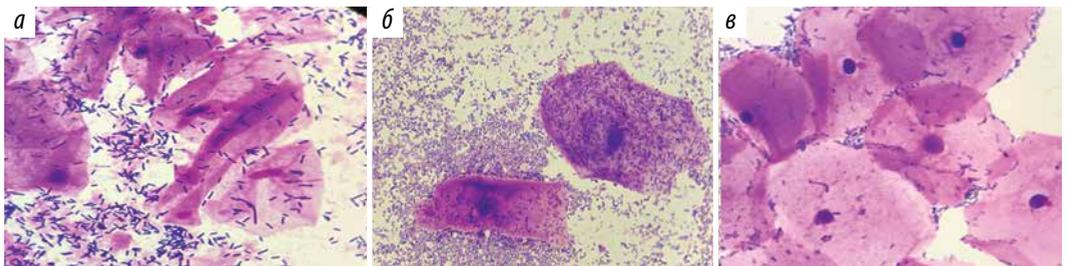
Невысокая чувствительность критериев Амсея и наличие бессимптомных форм БВ побудили исследователей к поиску других методов и критериев для подтверждения диагноза. В клинической практике используют балльную систему для диагностики БВ с учетом соотношения морфотипов лактобактерий *G. vaginalis* и *Mobiluncus* spp. при микроскопии окрашенного по Граму мазка из влагалища.

В основе балльной оценки заложена система подсчета баллов (очков) от 0 до 7 и их комбинация для диагностики и оценки степени БВ по определению трех бактериальных морфотипов влагалища (рис. 3.8):

А – лактобактерии – крупные грамположительные палочки;

В – *G. vaginalis* и бактероиды – мелкие грамвариабельные и грамотрицательные кокки (*G. vaginalis* and *Bacteroides* spp.);

С – *Mobiluncus* spp. – изогнутые грамвариабельные палочки.



**Рисунок 3.8.** Бактериальные морфотипы, используемые для определения БВ по критериям Ньюджента (а – лактоморфотип; б – морфотипы *G. vaginalis* и *Bacteroides*, «ключевые» клетки; в – морфотип *Mobiluncus*) (из личного архива Е.С. Ворошиловой)

Мазок из влагалища окрашивают по Граму и считают отдельно количество выявленных морфотипов под иммерсионной системой микроскопа. Исследуют как минимум 10 полей зрения при большом увеличении ( $\times 1000$ ). Оценка и интерпретация результата с использованием критериев Ньюджента представлены в таблице (табл. 3.4).

**Таблица 3.4.** Критерии Ньюджента, баллы

Баллы	<i>A. Lactobacilli</i>	<i>B. Gardnerella</i>	<i>C. Mobiluncus</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или 2+
2	2+	2+	3+ или 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

**Оценка по критериям Ньюджента:**

1+  $\leq 1$  морфотипа при увеличении 1000 в поле зрения микроскопа;

2+ = 1–5/ $\times 1000$  в поле;

3+ = 6–30/ $\times 1000$  в поле;

4+  $\geq 30/\times 1000$  в поле.

Количество полученных баллов суммируют (A+B+C) и оценивают следующим образом: 0–3 балла – нормальная микрофлора, 4–6 – промежуточная, 7 и более – БВ.

Чувствительность метода Ньюджента составляет 80 %, специфичность – 88 %, положительная прогностическая ценность – от 76 до 100 %.

Несмотря на высокую точность, данный метод требует специальной подготовки и является субъективным. Чаще всего он используется в научных исследованиях. Врачи клинической лабораторной диагностики и медицинские микробиологи не владеют этой методикой и не используют ее на практике.

### Микроскопия мазков, окрашенных метиленовым синим

Применяется в большинстве лабораторий РФ. Не позволяет дифференцировать микробную флору в соответствии с их грампринадлежностью. Тем не менее основные микроскопические параметры (количество эпителиальных клеток, ПЯНЛ, основные морфотипы бактерий, наличие «ключевых» клеток) могут быть оценены при этом способе окраски.

Регламентированного метода интерпретации мазков, окрашенных метиленовым синим, в настоящее время нет, однако в 2001 г. Кира Е.Ф. предложил оригинальную классификацию микробиоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования:

Нормоценоз характеризуется доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток, соответствующих фазе менструального цикла.

Промежуточный тип характеризуется умеренным или сниженным количеством лактобактерий, наличием кокков. Обнаруживаются лейкоциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

Дисбиотический тип выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, присутствии обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлоры; наличием «ключевых» клеток. Количество лейкоцитов варьиabelно, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза.

Воспалительный тип мазка – полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, отмечается выраженный фагоцитоз. При обнаружении трихомонад, бластоспор или псевдомицелия дрожжеподобных грибов выставляется соответствующий этиологический диагноз. В случае отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при таком варианте микроскопической картины пациенткам ставят диагноз неспецифического вагинита.

Микроскопический метод имеет ряд ограничений. При микроскопии невозможно идентифицировать ряд значимых в патологии возбудителей, что обусловлено либо их малыми размерами (*Chlamydia trachomatis*), либо отсутствием клеточной стенки (*Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp.) или выраженной полиморфностью (*Fannyhessea (Atopobium) vaginae*). Чувствительность микроскопического исследования в диагностике БВ (выявление «ключевых» клеток) составляет от 55 до 80 %, специфичность – около 75 % (Redelinghuys M.J., 2020). Микроскопические исследования наряду с быстротой установления диагноза характеризуются относительной простотой и дешевизной, но «страдают субъективизмом», повышенными требованиями к взятию, транспортировке материала и приготовлению мазков, что, в свою очередь, требует высоких квалификации и опыта как врача-клинициста, так и врача-лаборанта.

Schwartz A. с соавт. (2006) считают, что количество случаев неправильной оценки этиологического фактора вульвовагинальных инфекций методом микроскопии может достигать 61 % в диагностике БВ и 77 % – КВВ.

## 3.4. Молекулярно-биологические методы

Молекулярные подходы позволяют не только диагностировать БВ, но и дать оценку микробного состава, что особенно важно при дифференциальной диагностике вагинальных инфекций.

### 3.4.1. Метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)

Направлен на выявление специфических фрагментов ДНК или РНК возбудителей. Одним из наиболее распространенных МАНК является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако качественное (обнаружено или не обнаружено) выявление *G. vaginalis*, *A. vaginae* и/или *Mobiluncus* spp. методом ПЦР не позволяет установить диагноз БВ. Выявление отдельных УПМ малоинформативно с учетом видового разнообразия микробиоты влагалища. Однако качественный вариант ПЦР абсолютно оправдан для выявления облигатно патогенных возбудителей ИППП (необходим комплексный подход к обследованию половых партнеров).

### 3.4.2. Методы молекулярно-генетического анализа

В последнее время методы молекулярного тестирования, такие как ПЦР в реальном времени и мультиплексное секвенирование нового поколения (NGS), все чаще используются в клинической практике, поскольку они позволяют количественно обнаруживать и точно идентифицировать бактерии, в том числе связанные с БВ. Тест мультиплексной ПЦР соответствует установленному алгоритму секвенирования для обнаружения БВ и идентифицирует виды *Gardnerella* и *Fannyhessea vaginae* (ранее известный как *Atopobium vaginae*), а также виды лактобактерий и другие микроорганизмы, ассоциированные с БВ. Другой метод, используемый в молекулярной диагностике БВ, – это флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), позволяющая одновременно оценивать состав бактериальных таксонов и их пространственное расположение.

### 3.4.3. Мультиплексная полимеразная цепная реакция в реальном времени

Мультиплексная ПЦР – это разновидность ПЦР-РВ с флуоресцентно-мечеными зондами, которая позволяет проводить несколько ПЦР-тестов одновременно в одной пробирке, выявляя одновременно несколько возбудителей. Тест ПЦР-РВ широко используется, поскольку амплификацию ДНК можно наблюдать в режиме реального времени, что устраняет необходимость в постаплификационном анализе и снижает вероятность загрязнения.

ПЦР-РВ включает уникальные наборы праймеров и зондов, которые связывают участки гена 16S рРНК, что обеспечивает быструю и простую альтернативу методам оценки количества копий генов или уровней экспрессии. Различные виды бактерий, ассоциированные с БВ, при тестировании по отдельности имеют различную положительную прогностическую ценность при диагностике БВ. Однако комбинированное обнаружение нескольких видов бактерий улучшает и повышает эффективность теста.

Сравнение разных методов диагностики БВ с количественной ПЦР, которую рассматривали в качестве эталона, продемонстрировало самый высокий уровень чувствительности и специфичности для шкалы Ньюджента (90,5 % и 95,3 %). Прочие методы диагностики, в том числе критерии Амсея и оценка вагинальных выделений с рН-метрией, были менее чувствительны (Abou Chacra L., 2024).

Сегодня доступны несколько тестов, выполняемых методом ПЦР-РВ.

**Линейка тестов Фемофлор®** (ООО «ДНК-Технологии», Россия) используется для комплексной оценки микробиоты влагалища и позволяет выявлять как БВ-ассоциированные микроорганизмы, так и другие облигатно патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие инфекции УГТ (Savicheva A.M., 2023).

В основе технологии тестов Фемофлор® лежит метод ПЦР-РВ. Тест определяет количество ОБМ, количества и доли лактобактерий, факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов в ОБМ, количества генитальных микоплазм и грибов рода *Candida*. Метод обладает чувствительностью 90,5–96,7 % и специфичностью 85,8–95 % и более 15 лет успешно применяется в РФ и других странах.

Для практических целей используются два варианта теста – Фемофлор-16® и Фемофлор® Скрин.

**Тест Фемофлор-16®** разработан для оценки микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста. Определяет количество и долю лактобактерий, 3 групп факультативно-анаэробных бактерий, 8 групп облигатно-анаэробных бактерий, включая *A. vaginae*, а также количества грибов рода *Candida* и генитальных микоплазм, включая облигатно патогенный вид *M. genitalium*.

**Интерпретация результата.** Проводится последовательно, согласно алгоритму, представленному на рис. 3.9.

Лабораторное заключение, которое автоматически генерируется после завершения ПЦР, основано на оценке количества и доли лактобактерий в составе вагинальной микробиоты.

В зависимости от количества и доли лактобактерий и УПМ выделяют четыре варианта вагинального микробиоценоза – абсолютный нормоценоз, условный нормоценоз, умеренный дисбиоз и выраженный дисбиоз. Микробиоценоз влагалища оценивают как абсолютный нормоценоз в случаях, когда лактобактерии составляют более 80 % ОБМ, а количество микроорганизмов-ассоциантов (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Candida* spp.) при этом составляет менее 10<sup>4</sup> геном-эквивалентов в 1 мл (ГЭ/мл). Если же количество ассоциантов превышает указанный порог, то такой вариант микробиоценоза расценивают как условный нормоценоз. В случаях, когда доля лактобактерий составляет 20–80 % от ОБМ, микробиоценоз расценивают как умеренный дисбиоз. Если доля лактобактерий не превышает 20 % от ОБМ, то микробиоценоз расценивают как выраженный дисбиоз.

При дисбиозе в зависимости от преобладающей группы УПМ выделяют аэробный, анаэробный и смешанный (аэробно-анаэробный) варианты. В основе БВ лежит анаэробный дисбиоз, умеренный или выраженный.

Ниже представлены варианты заключений теста Фемофлор, генерируемые автоматически. Широкий спектр УПМ, определяемых с помощью этого теста, позволяет установить этиологически значимый агент и при отсутствии БВ-ассоциированных бактерий преобладание факультативных анаэробов или повышенное содержание генитальных микоплазм (*M. hominis*, *Ureaplasma* spp.) и/или грибов рода *Candida*. Увеличение числа генитальных микоплазм (*M. hominis*, *Ureaplasma* spp.) и/или грибов рода *Candida* (выше 10<sup>4</sup> ГЭ/мл) также подтверждает нарушение микробиоценоза влагалища. *Escherichia coli* определяется в составе семейства *Enterobacteriaceae* одновременно с другими родственными бактериями (рис. 3.10–3.14). Во всех случаях врач получает информацию, позволяющую подобрать этиотропную терапию конкретной пациентке.

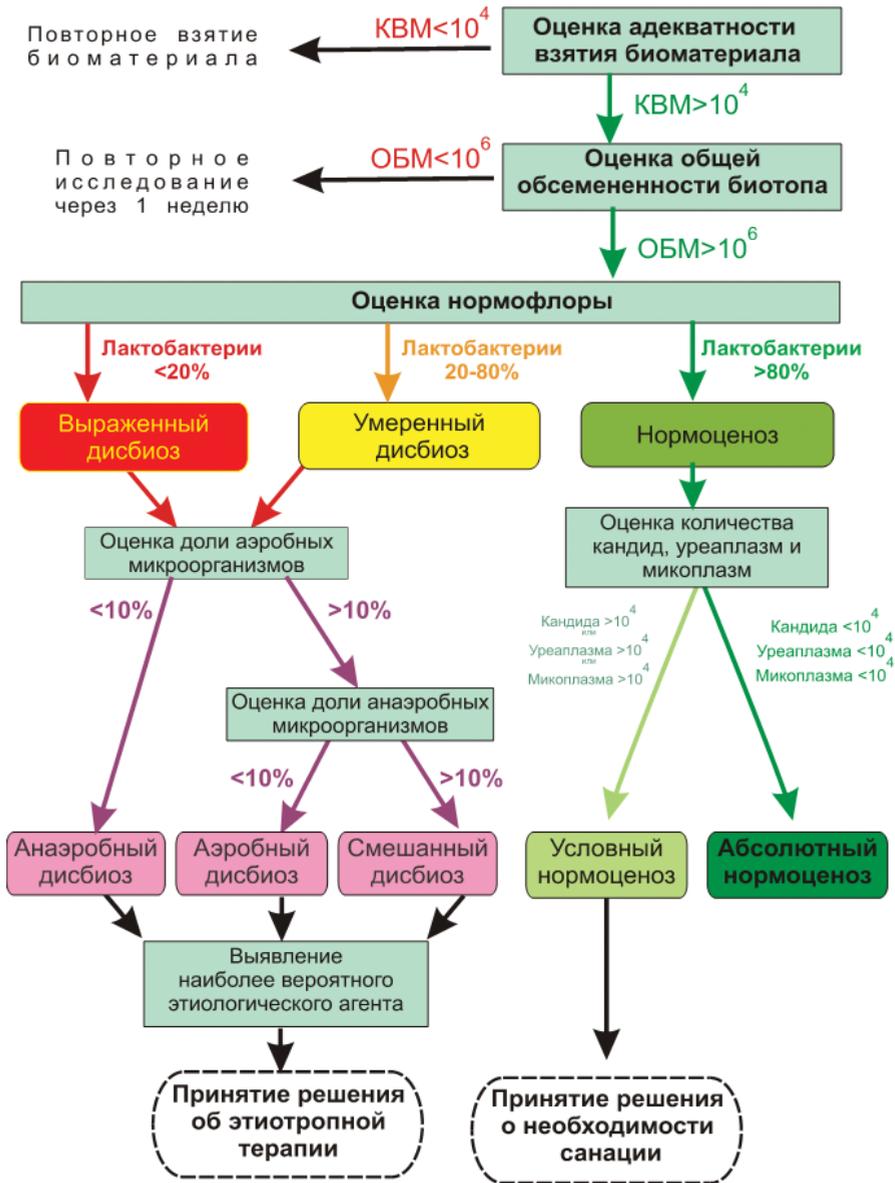
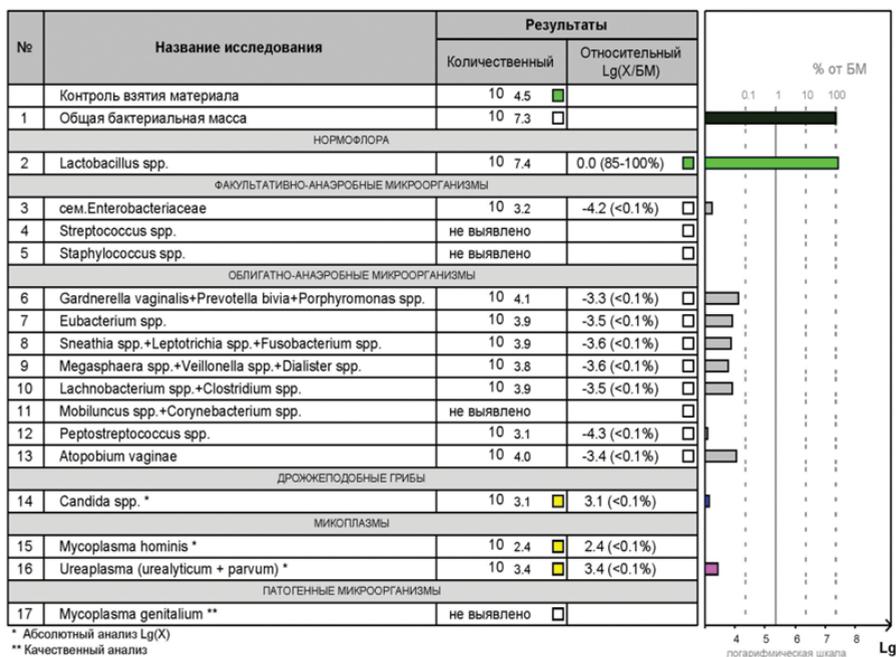
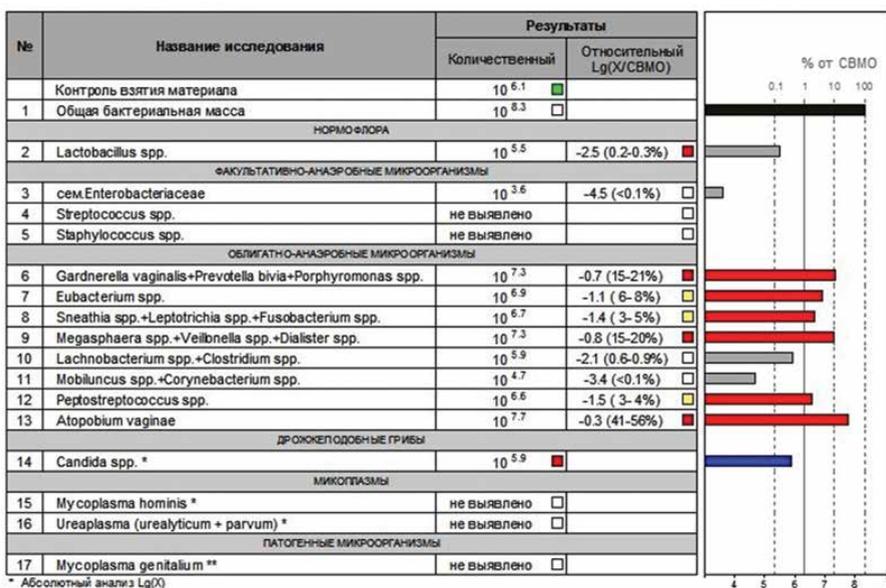


Рисунок 3.9. Алгоритм интерпретации результатов исследования Фемофлор-16\*

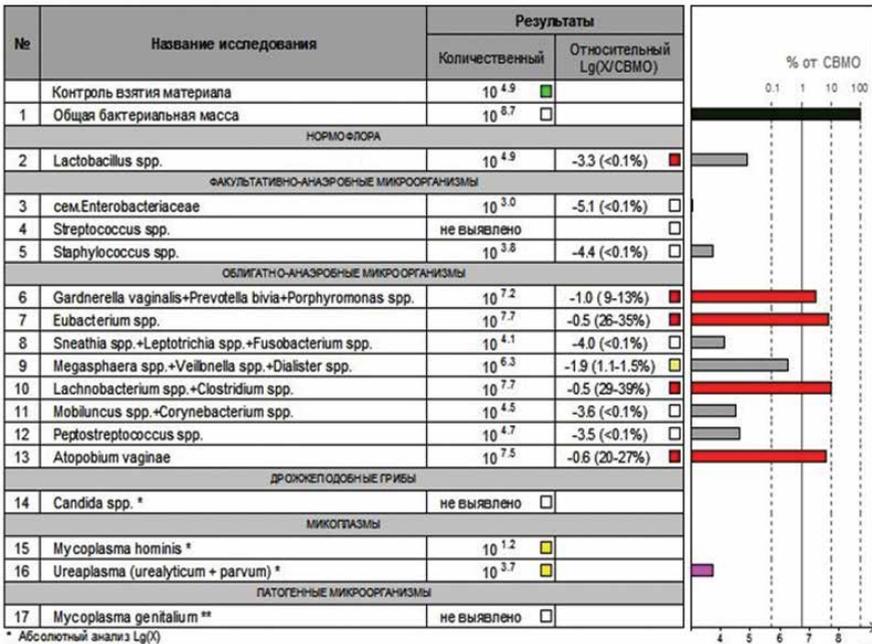
**Фемофлор® Скрин** предназначен для качественного выявления облигатных патогенов (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, ВПГ 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса), а также для количественного определения некоторых УПМ (*Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *Candida* spp., *G. vaginalis*/*P. bivia*/*Porphyromonas* spp.), нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.), ОБМ. Исследование с помощью теста Фемофлор® Скрин проводят в образцах, полученных из цервикального канала и влагалища (*C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* имеют тропность к цилиндрическому эпителию цервикального канала и уретры). Фемофлор® Скрин позволяет произвести отбор пациенток, которым показано лечение инфекций, вызванных облигатными патогенами, и нуждающихся в углубленном обследовании с использованием теста Фемофлор-16\* (рис. 3.15).



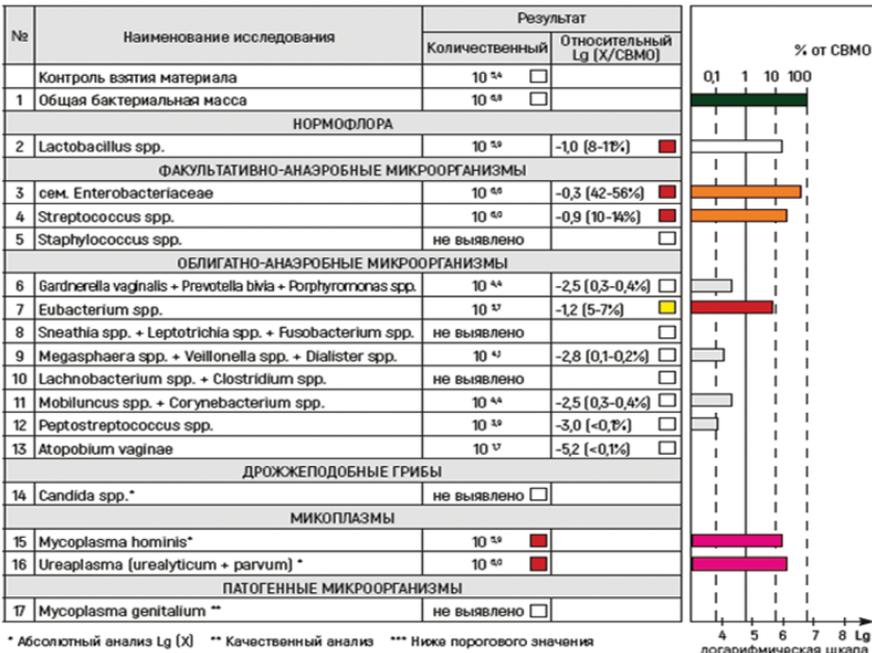
**Рисунок 3.10.** Результат анализа методом Фемофлор-16°. Доля лактобактерий в норме (более 80 % в ОБМ), УПМ – в пределах нормальных значений (менее 20 % в ОБМ). Заключение: абсолютный нормоценоз (соответствует критериям нормы для женщин репродуктивного возраста)



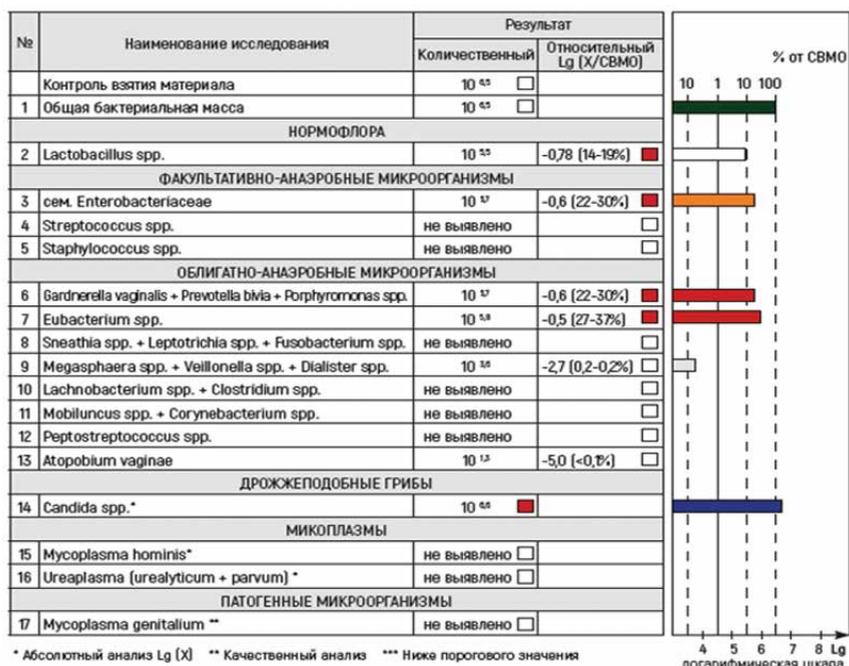
**Рисунок 3.11.** Результат анализа методом Фемофлор-16°. Количество и доля лактобактерий снижена. Микробиота влагалища представлена преимущественно облигатно-анаэробными микроорганизмами (*Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. и *Atopobium vaginae*). Выявлена *Candida* spp. в количестве более 10<sup>4</sup> ГЭ/мл. Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз, *Candida* spp. в надпороговых значениях



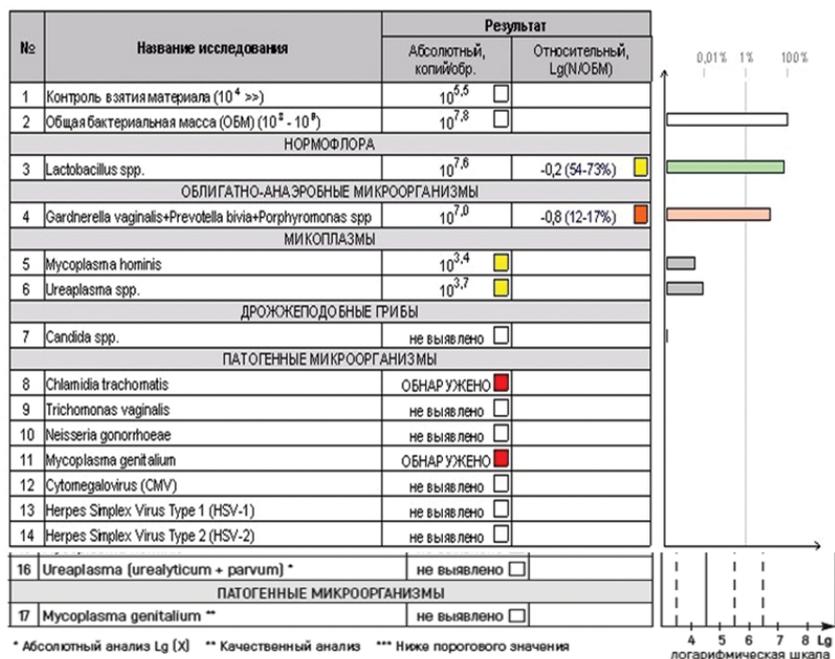
**Рисунок 3.12.** Результат анализа методом Фемофлор-16°. Количество и доля лактобактерий снижена (менее 0,1 % в ОБМ). Микробиота влагалища представлена преимущественно облигатно-анаэробными микроорганизмами (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. и *Atopobium vaginae*). Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз



**Рисунок 3.13.** Результат анализа методом Фемофлор-16°. Доля лактобактерий снижена (менее 20 %). Микробиота представлена аэробными и анаэробными микроорганизмами, выявлены *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл. Заключение: выраженный смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. в надпороговых значениях



**Рисунок 3.14.** Результат анализа методом Фемофлор-16°. Доля лактобактерий снижена (менее 20 %). Микробиота представлена аэробными и анаэробными микроорганизмами, выявлены *Candida* spp. в количестве более  $10^4$  ГЭ/мл. Заключение: выраженный смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз, *Candida* spp. в надпороговых значениях

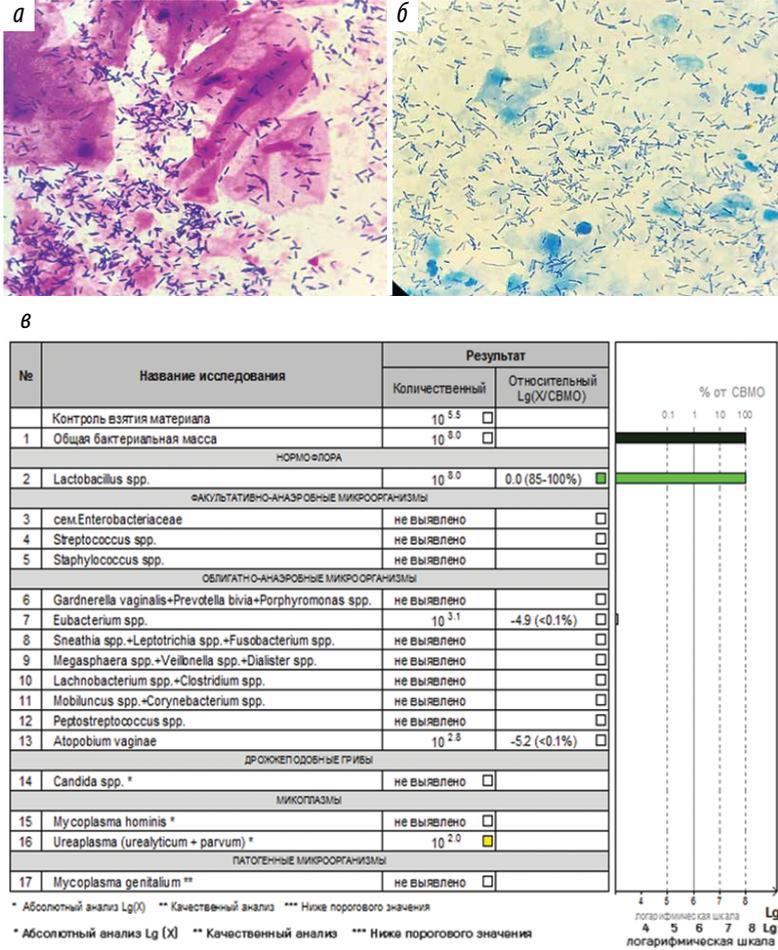


**Рисунок 3.15.** Результат анализа методом Фемофлор° Скрин. Обнаружены *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, доля лактобактерий снижена (менее 80 % от ОБМ), количество и доля *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. повышено. Заключение: хламидийная и микоплазменная инфекции, дисбиоз

Тест Фемофлор® Скрин позволяет предположить наличие дисбиоза на основании сниженной доли лактобактерий, однако не во всех случаях удается установить этиологически значимую группу микроорганизмов, ответственную за его возникновение. В случаях преобладания доли облигатных анаэробов тест определяет БВ с чувствительностью 99 % и специфичностью 93 % (Nazarova V.V., 2017).

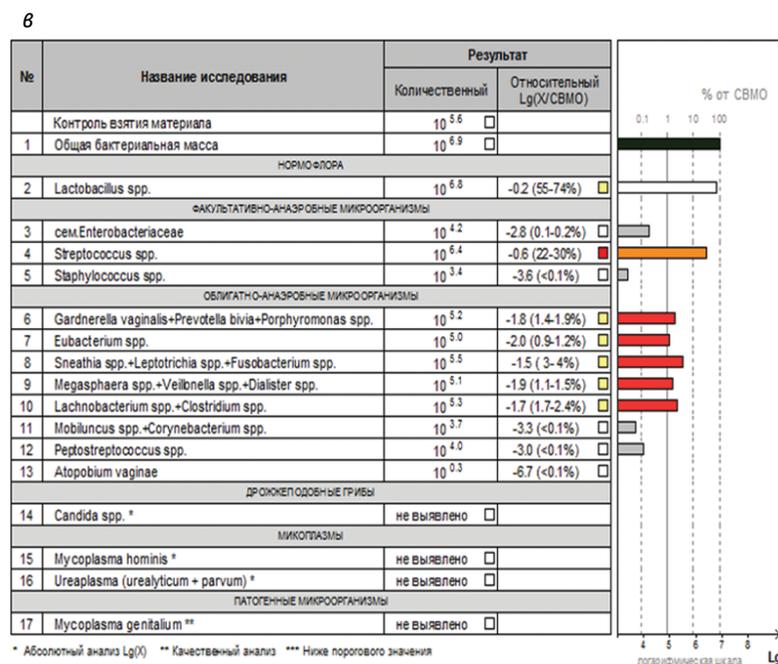
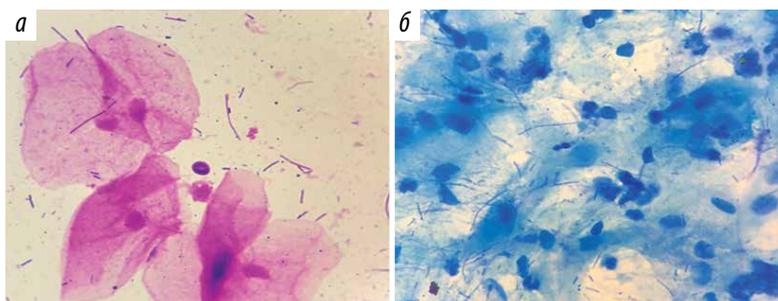
Наглядные примеры диагностики с помощью микроскопии мазков и методом Фемофлор-16® и результатов их интерпретации приведены на рис. 3.16–3.21 (из личного архива Е.С. Ворошилиной).

**Пример 1. Нормоценоз**



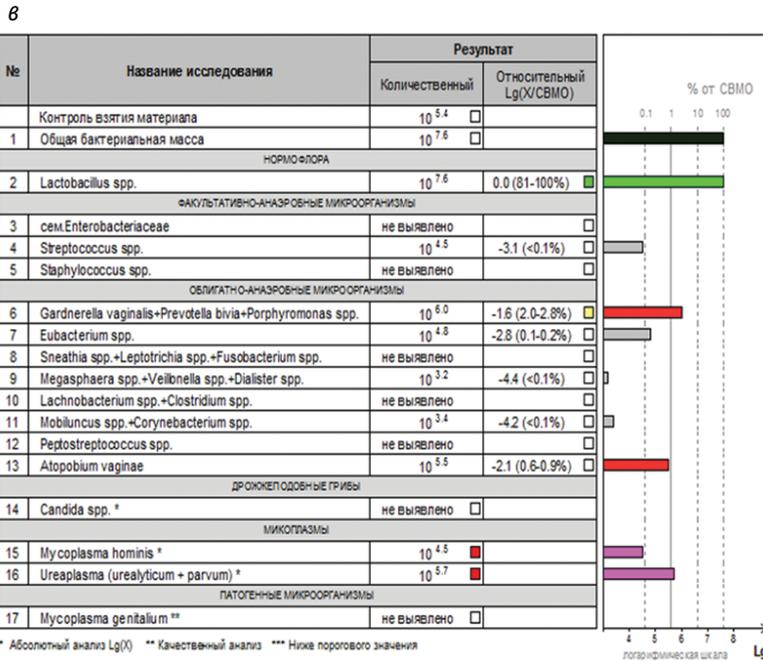
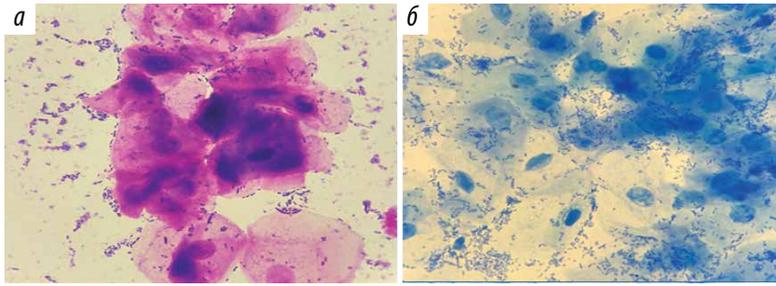
**Рисунок 3.16.** Нормоценоз: а – микроскопия, окраска по Граму; б – микроскопия, окраска метиленовым синим: вариант нормы (ПМЯЛ отсутствуют, микрофлора представлена грамположительными палочковидными бактериями); в – результат Фемофлор-16®: абсолютный нормоценоз

**Пример 2. Умеренный смешанный дисбиоз**



**Рисунок 3.17.** Умеренный смешанный дисбиоз: *а* – микроскопия, окраска по Граму; *б* – микроскопия, окраска метиленовым синим: вариант нормы (ПМЯЛ отсутствуют, микрофлора скудная, представлена полиморфными палочками); *в* – результат Фемофлор-16<sup>®</sup>: умеренный смешанный дисбиоз

**Пример 3. Условный нормоценоз**



**Рисунок 3.18.** Условный нормоценоз: *а* – микроскопия, окраска по Граму; *б* – микроскопия, окраска метиленовым синим: промежуточный тип мазка (ПМЯЛ) отсутствуют, микрофлора представлена полиморфными грамвариабельными бактериями); *в* – результат Фемофлор-16®: условный нормоценоз (обнаружены *Ureaplasma* spp. и *M. hominis* в количестве более 10<sup>4</sup> ГЭ/мл)

Пример 4. Условный нормоценоз

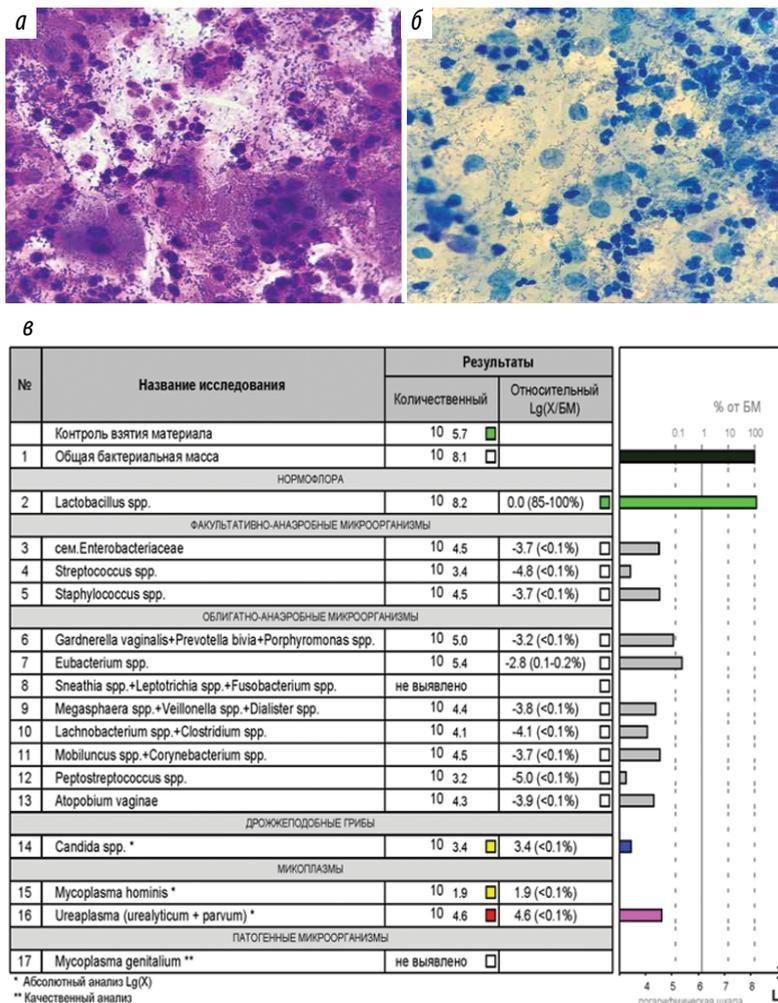
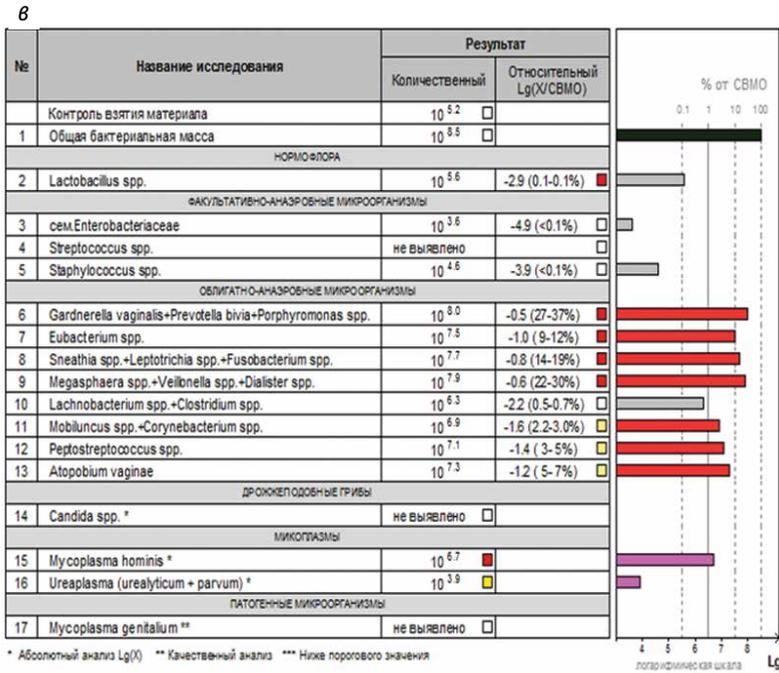
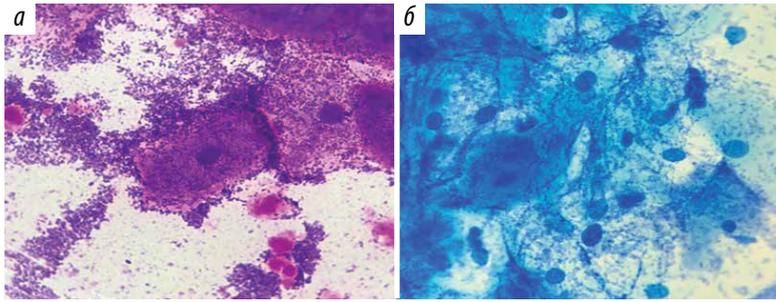


Рисунок 3.19. Условный нормоценоз: а – микроскопия, окраска по Граму; б – микроскопия, окраска метиленовым синим: воспалительный тип мазка (ПЯНЛ более 100 в поле зрения, индекс воспаления (отношение ПЯНЛ/эпителий) более 5, микрофлора представлена полиморфными грамвариабельными коккобактериями); в – результат Фемофлор-16<sup>®</sup>: условный нормоценоз (обнаружена *Ureaplasma* spp. в количестве более 10<sup>4</sup> ГЭ/мл)

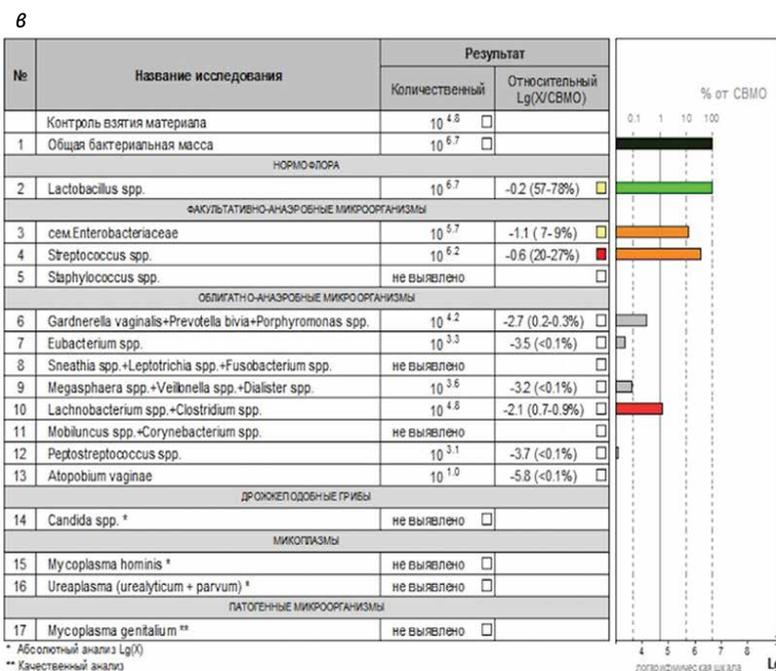
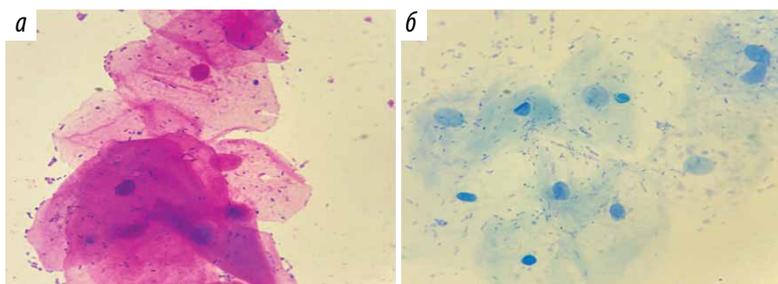
**Пример 5. Выраженный анаэробный дисбиоз**



\* Абсолютный анализ Lg(X) \*\* Качественный анализ \*\*\* Ниже порогового значения

**Рисунок 3.20.** Выраженный анаэробный дисбиоз: *а* – микроскопия, окраска по Граму; *б* – микроскопия, окраска метиленовым синим: дисбиотический тип мазка (ПМЯЛ) отсутствуют, микрофлора представлена полиморфными грамвариабельными коккобактериями, «ключевые» клетки; *в* – результат Фемофлор-16®: выраженный анаэробный дисбиоз (присутствие *A. vaginae*; обнаружена *M. hominis* в количестве более 10<sup>4</sup> ГЭ/мл)

## Пример 6. Умеренный аэробный дисбиоз



**Рисунок 3.21.** Умеренный аэробный дисбиоз: а – микроскопия, окраска по Граму; б – микроскопия, окраска метиленовым синим: промежуточный тип мазка (ПМЯЛ) отсутствуют, микрофлора скудная, представлена полиморфными грамвариабельными коккобактериями); в – результат Фемофлор-16®: умеренный аэробный дисбиоз

**Тест AmpliSens® Florocenosis/Bacterial Vaginosis-FRT** (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и его полный аналог АмплиПрайм Флороскрин-Бактериальный вагиноз (ООО «Некст-Био», Россия) направлены на выявление ДНК *Lactobacillus* spp., *G. vaginalis* и *A. vaginae*, а также тотальной ДНК бактерий, колонизирующих влагалище. Для оценки состояния микробиоты влагалища по результатам теста используют соотношение ОБМ/лактобактерий/УПМ, ассоциированных с БВ (*G. vaginalis* и *A. vaginae*), во влагалищном биотопе. По данным, опубликованным в 2016 г., чувствительность и специфичность теста Florocenosis/BV-FRT составляют 100 и 91 % соответственно по сравнению с критериями Амсея (Rumyantseva T., 2016). В настоящее время этот тест известен как набор «Флороскрин».

Van den Munckhof E.H.A. с соавт. провели прямое сравнительное исследование методов диагностики БВ – критериев Амсея, оценки Ньюджента, культурального исследования и тесты BD MAX™ (BD Diagnostics, Мэриленд, США) и AmpliSens® Florocenosis/Bacterial vaginosis-FRT (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия), результаты которого

показали, что наиболее соответствовал анализу микробиоты AmpliSens. Результат указывает на то, что в настоящее время этот анализ может быть лучшим диагностическим методом, доступным для диагностики БВ в рутинных клинических условиях среди протестированных в этом исследовании.

### Тест РиалБест Биофлор (АО «Вектор-Бест», Россия)

Тест Биофлор можно использовать для диагностики БВ. Тест Биофлор предназначен для определения доли УПМ (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Prevotelle* spp., *Leptotrichia amnionii* group, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) и доли *Lactobacillus* spp. методом ПЦР-РВ (рис. 3.22, 3.23). Результаты исследования КВМ и ОБМ выдаются в количественном формате (lg копий ДНК).

#### Комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта "Биофлор"

Название показателя	Количественный результат	Относительный результат, % от ОБМ
ДНК контроль взятия материала:		
ДНК человека (HMBS)	2,0x10 <sup>6</sup> Копий/образец	<input checked="" type="checkbox"/>
Оценка нормофлоры:		
Общая бак.масса (ОБМ)	7,7x10 <sup>7</sup> Копий/мл	<input checked="" type="checkbox"/> 100%
<i>Lactobacillus</i> spp	7,6x10 <sup>7</sup> Копий/мл	80-100%
Условно-патогенная анаэробная микрофлора:		
<i>Atopobium vaginae</i>	не обнаружено	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	обнаружено	1-2%
<i>Leptotrichia amnionii</i> group	не обнаружено	
<i>Prevotella</i> spp	не обнаружено	
Факультативно-анаэробная микрофлора:		
<i>Streptococcus</i> spp	не обнаружено	
<i>Staphylococcus</i> spp	не обнаружено	
<i>Enterococcus</i> spp	не обнаружено	

#### Заключение:

Состав микрофлоры соответствует условной норме. Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

**Рисунок 3.22.** Пример результата теста Биофлор. Вариант нормы

#### Комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта "Биофлор"

Название показателя	Количественный результат	Относительный результат, % от ОБМ
ДНК контроль взятия материала:		
ДНК человека (HMBS)	2,0x10 <sup>6</sup> Копий/образец	<input checked="" type="checkbox"/>
Оценка нормофлоры:		
Общая бак.масса (ОБМ)	7,7x10 <sup>7</sup> Копий/мл	<input checked="" type="checkbox"/> 100%
<i>Lactobacillus</i> spp	7,6x10 <sup>7</sup> Копий/мл	80-100%
Условно-патогенная анаэробная микрофлора:		
<i>Atopobium vaginae</i>	не обнаружено	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	обнаружено	1-2%
<i>Leptotrichia amnionii</i> group	не обнаружено	
<i>Prevotella</i> spp	не обнаружено	
Факультативно-анаэробная микрофлора:		
<i>Streptococcus</i> spp	не обнаружено	
<i>Staphylococcus</i> spp	не обнаружено	
<i>Enterococcus</i> spp	не обнаружено	

#### Заключение:

Состав микрофлоры соответствует условной норме. Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

**Рисунок 3.23.** Пример результата теста Биофлор. Доля облигатно-анаэробных бактерий – более 80 % в ОБМ, доля лактобактерий – менее 20 % в ОБМ

Результаты исследования на *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Leptotrichia amnionii* group выдаются в процентном отношении от ОБМ, это позволяет оценить состояние микробиоценоза. Тест KBM (контроль взятия материала) в составе теста позволяет свести до минимума риск получения ложноотрицательного результата исследования за счет ошибок на преаналитическом этапе.

### Правила отбора биоматериала для исследования методом ПЦР-РВ

Наиболее удобный, востребованный и информативный для всех тестов – биоматериал из влагалища, в силу анатомических особенностей репродуктивного тракта женщин и высокой чувствительности ПЦР-метода во влагалище достоверно обнаруживаются даже микроорганизмы, тропные к клеткам цилиндрического эпителия цервикального канала (облигатные патогены, вирусы).

Взятие материала необходимо выполнять с соблюдением правил (табл. 3.5).

Материал из цервикального канала можно рекомендовать при подозрении на ИППП. Во влагалище больше информации и по его составу можно косвенно судить о составе в шейке матки, но не наоборот. В последнее время также предлагается новый формат организации тестирования, когда материал из влагалища может быть взят женщиной самостоятельно с использованием специальных устройств.

**Таблица 3.5.** Практические рекомендации по взятию биоматериала на исследования микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ

Противопоказания	Как правильно
Применение препаратов – ингибиторов ПЦР (ультразвуковой контактный гель, гепарин, хлоргексидин и другие хлорсодержащие препараты)	Не ранее чем через 24 ч после применения препарата
Кольпоскопия	Не ранее чем через 24–48 ч после кольпоскопии
Трансвагинальное УЗИ	Не ранее чем через 24 ч после трансвагинального УЗИ
Проведение пациенткой спринцевания	Не проводить туалет половых органов и спринцевание влагалища в день обследования
Использование пациенткой тампонов	Не использовать в день обследования
Пациентки после незащищенного полового контакта	Не вступать в незащищенный половой контакт за 48–72 ч до обследования
Пациентки после защищенного полового контакта	Воздержаться от защищенного полового контакта накануне обследования
Применение антибактериальных препаратов	Не ранее чем через 2 нед после применения антибактериальных препаратов
Применение пробиотиков и эубиотиков	Не ранее чем через 2 нед после применения препаратов, содержащих микроорганизмы

Таким образом, применение ПЦР-тестов в реальном времени может быть эффективно использовано при оценке микробиоты влагалища женщин с БВ, промежуточной микробиотой влагалища и у здоровых женщин. Кроме того, этот тест можно использовать в качестве альтернативы критериям Амсея и методу оценки Ньюджента при диагностике БВ в дополнение к микроскопии мазка, окрашенного по Граму (Savicheva A.M., 2023).

### 3.4.4. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)

Метод осуществляется с использованием секвенирования гена 16S рРНК и предназначен для обнаружения биопленок, что позволяет точно обнаружить связанный и несвязанный с биопленкой БВ (метод доступен в научных исследованиях). Бактерии оцениваются с помощью многоцветового анализа с использованием зондов FISH, окрашенных различными красителями, что позволяет идентифицировать определенные виды бакте-

рий в полимикробной среде. FISH сочетает в себе точность молекулярной генетики и микроскопии, что позволяет оценить взаимоотношения между бактериями в их естественной микросреде, такой как биопленка, связанная с БВ (см. рис. 2.8, 2.9).

Этот инструмент позволяет быстро установить диагноз рецидивирующего БВ, связанного с биопленками, что требует специальных подходов к лечению с целью их разрушения. С другой стороны, если в образце обнаруживаются рассеянные микроорганизмы и отсутствует биопленка (или имеется ложная биопленка, например так называемые ложноключевые клетки, характерные для *L. iners*), ставится диагноз БВ, несвязанного с биопленкой. Последнее, в свою очередь, не склонно к рецидивам и лечение в этом случае будет сильно отличаться.

Следует отметить, что в РФ нет валидированных зарегистрированных в установленном порядке тестов, позволяющих использовать FISH в клинической практике.

### 3.5. Бактериологический (культуральный) метод (не рекомендуется для диагностики бактериального вагиноза)

Бактериологический (культуральный) метод долгое время оставался «золотым стандартом» диагностики вагинитов и до настоящего времени распространен среди врачей, прежде всего, из-за возможности не только определить видовую принадлежность микроорганизмов, но и их чувствительность к АБ. Однако все это справедливо в отношении микроорганизмов, если удастся:

- сохранить их жизнеспособность на этапах взятия, хранения и транспортировки биоматериала;
- культивировать на питательных средах.

То есть все вирусы, генитальные микоплазмы, хламидии и трудно культивируемые либо некультивируемые бактерии (в том числе облигатные анаэробы) не выявляют при бактериологическом (культуральном) исследовании.

Напротив, Фемофлор® можно рассматривать как быстрый и точный инструмент для выявления некультивируемых микроорганизмов возможных возбудителей ИВП как для установления диагноза, так и для контроля терапии.

В настоящее время культуральный метод рекомендуется только для диагностики *Candida*, причем только в случаях рецидивирующего КВВ, подозрении на КВВ, вызванный *C. non-albicans*, при отрицательных результатах микроскопии при наличии симптомов, подозрительных на КВВ и в случаях неэффективности лечения. Тесты на чувствительность к противогрибковым препаратам обычно не используются отчасти потому, что они труднодоступны. Подозрение на стрептококковую инфекцию также может быть показанием для выполнения посева.

### 3.6. Перспективные направления диагностики и маркеры бактериального вагиноза

С момента обнаружения *G. vaginalis*, безусловным признаком (маркером) БВ считали именно этот микроорганизм. Однако уже вскоре было установлено, что он присутствует в небольшом количестве во влагалище у здоровых женщин. Впоследствии попытки найти другой микроорганизм, наличие которого было бы специфично только для БВ, были оставлены и диагностика его была основана только на клинико-лабораторных критериях.

Технологии нового поколения, включая геномику, метаболомику, протеомику и иммуномику, проливают свет на функциональные и иммунные процессы как у здоровых, так и при БВ, что в итоге может способствовать разработке новых диагностических тестов, стратегий лечения и профилактики. Четвертая промышленная революция приносит с собой искусственный интеллект и возможность диагностировать сложные синдромы, такие как БВ, с помощью алгоритмов машинного обучения (Redelinghuys M.J., 2020; Хрянин А.А., 2023).

### Микробиологические маркеры

Хотя ни одна бактерия не могла быть идентифицирована в качестве специфического маркера, обнаружено, что в качестве мишеней для клинической диагностики БВ с помощью молекулярных подходов могут быть использованы восемь родов – *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Prevotella* и *Papillibacter*, тесно связанные между собой и с БВ ( $p < 0,05$ ) (Ling Z., 2010).

Обнаружено, что *Mobiluncus mulieris* является также наиболее распространенным УПМ среди женщин с вагинальными инфекциями и его считали еще одним претендентом на маркер БВ (Salinas AM, 2020). Однако через некоторое время было также установлено, что частота его обнаружения достаточно высока у женщин и без БВ или при наличии других вагинальных инфекций.

Когда был открыт *A. vaginae* (ныне: *F. vaginae*), была установлена его связь с БВ, и в настоящее время он рассматривается как микроорганизм, наиболее специфичный для этого заболевания. *F. vaginae* достаточно редко определялась без *G. vaginalis*, а у тех пациенток, у которых обнаруживались оба микроорганизма, отмечалась более высокая частота рецидивов (83 %) по сравнению с пациентками, инфицированными только *G. vaginalis* (38 %,  $p < 0,001$ ) (Lamont R.F., 2020). При рецидивирующем течении БВ в 75 % случаев обнаруживалась *G. vaginalis*, а в 100 % – *F. vaginae*. Обнаружение *F. vaginae* и *G. vaginalis* обладает высокой чувствительностью по отношению к БВ (96 и 99 % соответственно), но разной специфичностью (77 и 35 % соответственно), и таким образом *F. vaginae*, а не *G. vaginalis* может служить диагностическим маркером БВ (Lamont R.F., 2020).

Если характеристика микробиоты влагалища рассматривается как часть диагностических критериев БВ, то необходимо понимание значимости различных видов *Lactobacillus*. По выражению Vaneeschoutte M. (2017), *L. iners* считается «необычным подозреваемым» в этиологии БВ и может играть решающую роль в диагностике БВ.

Молекулярные методы, использующие ген 16S рРНК для таксономической идентификации, также привели к идентификации некультивируемых и требовательных микроорганизмов, таких как БВ-ассоциированные бактерии 1, 2 и 3, которые, как было установлено, являются специфическими индикаторами БВ (Redelinghuys M.J., 2020).

Участие таких видов, как *F. vaginae*, *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma* spp., которые не могут быть обнаружены с помощью микроскопии, снижают значимость клинико-лабораторных методов и требуют проведения подтверждающего дополнительного молекулярного теста для оценки этиологических агентов БВ. Учитывая ограничения клинических критериев Амсея и микроскопии для диагностики БВ, разработка молекулярных анализов является обоснованным подходом для диагностики БВ из-за способности идентифицировать и количественно определять множество прихотливых микроорганизмов (Redelinghuys M.J., 2020).

Помимо подтверждающего значения для диагноза БВ, определение его маркеров позволяет дифференцировать БВ от аэробного вагинита, также сопровождающегося отсутствием нормальной лактофлоры и повышением вагинального pH (Хрянин А.А., 2023).

### Метаболические и белковые маркеры

Несмотря на свою полимикробную природу, микробиом БВ обычно связан с выработкой специфических метаболитов, таких как кадаверин, путресцин, тирамин и сукцинат (Pruski P., 2017), а МК является частью метаболомной характеристики здорового микробиома (Stafford G.P., 2017).

Содержание белка в цервико-вагинальной жидкости отличается при БВ и у здоровых женщин (Ferreira C.S.T., 2020). Белки, связанные с иммунным ответом, характерны исключительно для БВ и демонстрируют повышенные уровни экспрессии цитокинов (Ferreira C.S.T., 2020).

Таким образом, отличительные метаболиты и белки могут быть использованы в качестве биомаркеров здорового микробиома или же БВ, независимо от доминирующего вида бактерий.

### Иммунные маркеры

Полимикробная природа БВ и его связь с различными иммунными медиаторами свидетельствует о преимуществе использования прямых маркеров воспаления, таких как цитокины, в качестве диагностического средства. По сравнению с нормальной микрофлорой БВ ассоциируется с провоспалительными цитокинами: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12(p70), ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\beta$  и секреторными лейкоцитами, ингибиторами протеазы (Anahtar M.N., 2015). У пациенток с БВ отмечаются значительно большее количество иммунных клеток и более высокое соот-

ношение CD4/CD8, а у женщин с персистирующим БВ – значительно более высокие уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и молекул межклеточной адгезии с одновременным снижением эндогенной антимикробной активности (Gosmann C., 2017).

В некоторых работах показано, что цитокины могут быть использованы не только в качестве маркеров БВ, но и как предикторы рецидивов заболевания (Mtshali A., 2021; Дикке Г.Б., 2023) или как предикторы преждевременных родов (Manning R., 2019; Herren H., 2023).

### Определение маркеров БВ с помощью нейросетевого анализа

Искусственный интеллект в последние годы становится самой обсуждаемой технологией в мире. За достижениями в области машинного обучения и его применения в разных областях медицины последовали попытки применить компьютерные алгоритмы в диагностике БВ. Они могут найти широкое применение в поиске моделей, идентифицирующих признаки БВ, например для оценки данных об относительной численности бактерий, анализа морфотипов бактерий на микроскопических изображениях, получения более точных результатов оценки по шкале Nugent (Jarvis J.P., 2018).

Таким образом, полимикробная природа БВ обуславливает необходимость использования диагностических тестов, основанных на комбинированных критериях. Часть проблемы заключается в определении того, какие комбинации критериев являются достаточно чувствительными и специфичными в качестве маркеров БВ. Другая задача заключается в разработке экономически эффективных диагностических тестов, которые можно использовать в рутинной клинической практике (Redelinghuys M.J., 2020; Хрянин А.А., 2023).

## 3.7. Стандарт диагностики бактериального вагиноза в Российской Федерации

Согласно Стандарту первичной медико-санитарной помощи взрослым при БВ (приказ Минздрава России от 26 июля 2023 г., № 385н, зарегистрирован в Минюсте 28 августа 2023 г., № 74984), действующему с 8 сентября 2023 г., плановую помощь пациенткам оказывают амбулаторно. Она включает:

- осмотр акушера-гинеколога и дерматовенеролога (всем пациенткам);
- при необходимости – эндокринолога (одной из 10 пациенток).
- Лабораторные исследования включают:
  - определение pH влагалищного отделяемого;
  - микроскопический анализ на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;
  - анализ на ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*, *Lactobacillus* spp. и общее число бактерий методом ПЦР, количественное определение (всем пациенткам);
  - микробиологическое (культуральное исследование на аэробные и факультативно-анаэробные бактерии (1 из 10)).

На этапе контроля лечения повторно проводят осмотр акушер-гинеколог и дерматовенеролог (5 из 10), выполняют pH-метрию (7 из 10), микроскопию мазков (всем) и ПЦР (1 из 10).

## 3.8. Дифференциальная диагностика

При диагностике БВ необходимо проводить дифференциальную диагностику с ИППП (либо они могут быть представлены в сочетанной форме), в том числе с сифилисом, гонореей, хламидийной и микоплазменной инфекцией, трихомониазом, а также с заболеваниями, вызванными другими патогенами и вирусами.

Большинство ИППП у женщин протекают бессимптомно. Наиболее распространенными симптомами являются вагинальные выделения, выделения из мочеиспускательного канала или чувство жжения при мочеиспускании, генитальные язвы и боли в области живота.

Дифференциальную диагностику БВ также проводят с другими урогенитальными заболеваниями – КВВ и аэробным вагинитом, обусловленными УПМ (дрожжеподобными грибами рода *Candida*, аэробными микроорганизмами).

К заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику, относятся также:

- атрофический вагинит;
- вагинит, вызванный химическими раздражителями (аллергический);
- вагинит, вызванный инородным телом;
- вагинит после гинекологической операции;
- опухоли (вульвы, влагалища, шейки матки или эндометрия), доброкачественной или злокачественной этиологии.

Также требуют проведения дифференциальной диагностики состояния, при которых может быть повышенное количество выделений из влагалища:

- эктропион шейки матки;
- беременность;
- физиологические выделения.

Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний влагалища представлена в табл. 3.6 и 3.7.

**Таблица 3.6.** Сравнительная характеристика БВ и аэробного вагинита возраста у женщин репродуктивного возраста

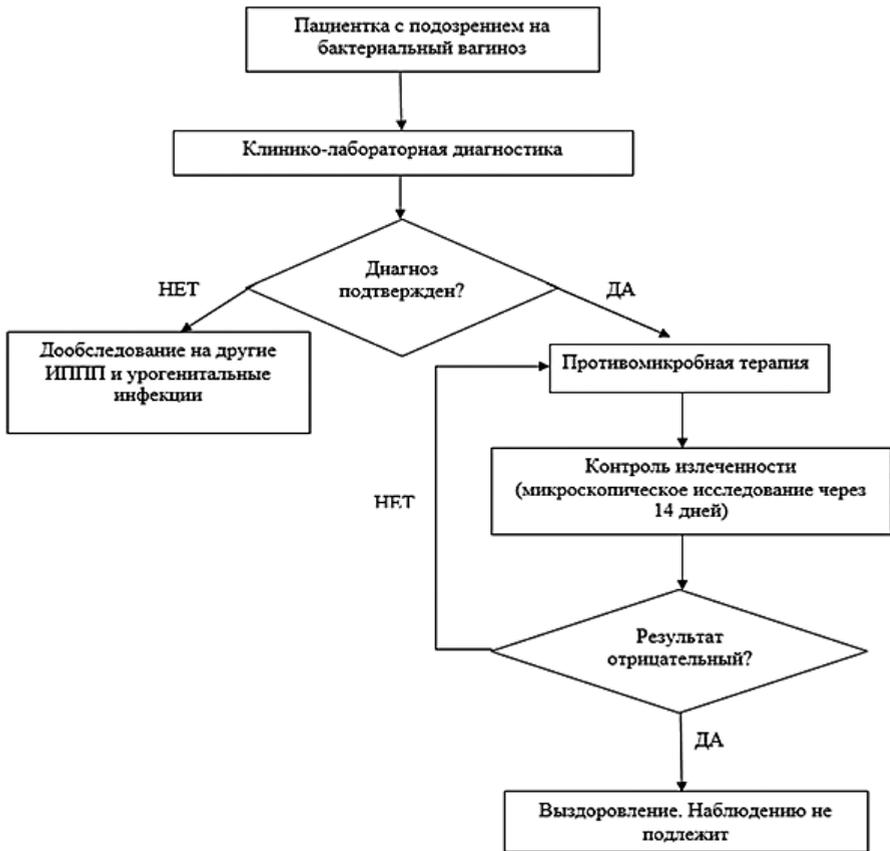
Критерии	Бактериальный вагиноз	Аэробный вагинит
Возраст	Женщины репродуктивного возраста	Девочки до периода менархе, чаще у женщины позднего репродуктивного периода. В пре- и постменопаузу
Причины	Частые спринцевания. Беспорядочная половая жизнь или присутствие нескольких сексуальных партнеров. Системная антибиотикотерапия; применение внутриматочных спиралей, купание в общественных бассейнах и ваннах	Нарушение обмена веществ; общие инфекционные заболевания; хронические стрессовые ситуации; КОКи; экстрагенитальные заболевания; осложненное течение беременности и родов. В репродуктивном возрасте: эндокринная патология, снижение функциональности активности яичников
Жалобы	Серые выделения с характерным «рыбным» запахом, зуд, раздражение	Жжение, боль в области наружных половых органов, усиливающаяся при ходьбе, мочеиспускании, обильные выделения, зуд, диспареуния
<b>Гинекологический осмотр</b>		
Наружные половые органы	Признаки воспаления не обнаруживаются	Появление покраснений в области могут локализоваться только у входа во влагалище, небольшая отечность
Осмотр в зеркалах	Стенки влагалища розовые, у пациенток климактерического возраста иногда выявляются небольшие красноватые пятнышки	Болезненность при введении зеркал. На слизистой оболочке отмечается отечность, видны пятна гиперемии (покраснения), стенки покрыты поверхностными эрозиями и гноем

Критерии	Бактериальный вагиноз	Аэробный вагинит
Гиперемия слизистой оболочки вульвы и влагалища	Отсутствует	Слизистая гиперемирована, отечная, введение зеркал для осмотра шейки матки затруднено
<b>Лабораторные исследования мазка (картинки клеток под микроскопом)</b>		
Микроскопическое исследование	Обильное количество грамвариабельных коккобацилл и кокков, наличие «ключевых» клеток	Умеренное количество колиморфных бацилл и/или кокковой микрофлоры, частично в цепи
Культуральное и/или молекулярно-биологическое исследование в режиме реального времени	Преимущественно анаэробные и микроаэрофильные микроорганизмы <i>Cardnerella vaginalis</i> , <i>Atolobium vaginae</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	Преимущественно анаэробные микроорганизмы: Group B <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus aerobes</i> и др.
Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8)	Умеренное количество	Большое количество
Количество лейкоцитов в мазке	Не превышает 10 в поле зрения или отношение ПЯНЛ к эпителиальным клеткам менее 1:1	Более 10 в поле зрения или отношение ПЯНЛ к эпителиальным клеткам более 5:1
Иммунная реакция (цитотоксические лейкоциты)	Нет	Есть
pH	4,5–6,5	Более 6,5
Эпителиоциты	Небольшое количество «ключевых» клеток	Много поверхностных, промежуточных, парабазальных клеток
Аминный тест	Положительный	Отрицательный
Факторы риска развития осложнений беременности	Самопроизвольные аборты, внутриамниотические инфекции, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела	Является возбудителем хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных осложнений
Возможные осложнения при длительном течении	Риск развития неоплазии шейки матки, а также повышенной восприимчивости к ИППП, особенно к ВИЧ-инфекции и генитальному герпесу	Развитие воспалительных заболеваний органов малого таза

Таблица 3.7. Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний влагалища

Признаки	Нормоценоз	Бактериальный вагиноз	Кандидозный вульвовагинит	Трихомониаз	Гонорея	Аэробный вагинит
Выделения	Светлые или слегка молочные	Обильные, гомогенные, тонкие, молочно-белые или серые, липкие, с пузырьками газа	Хлопьевидные, толстые, белые, творожистые или свернувшегося молока	Желто-зелёно-серые, пенистые или липкие, гомогенные	Жидкие, зеленоватые или желтоватые	Густые, оттенки от белых до коричневых, неоднородные
Обильные	Нет	Да	Нет	Часто	Иногда	Иногда
Длительные	Нет	Да, >5 лет	Нет	При хроническом течении	Нет	При хроническом течении
Запах	Легкий или отсутствует	Неприятный, несвежий, «рыбный», аминовый	Нет	Иногда несвежий или «рыбный»	Нет	Нет
Дискомфорт	Нет	Зуд, редко жжение	Почти всегда зуд, жжение во влагалище	Иногда зуд, болезненное мочеиспускание	Болезненное мочеиспускание	Зуд, жжение, часто боль
Причина, этиология	Баланс нормальной флоры влагалища	Полимикробные ассоциации, преимущественно анаэробы, дисбактериоз влагалища	Грибы (Candida)	<i>Trichomonas vaginalis</i> – простейший	Гонококки	Различные виды УПМ
Лечение	Нет	Требуется антибактериального и восстановительного лечения только в соответствии с предписанием врача	Возможно лечение как рецептурными, так и нерцеписурными средствами	Требуется специфического, исключительно рецептурного лечения	Требуется специфического, исключительно рецептурного лечения	Требуется специального, исключительно рецептурного лечения
Риски, связанные со здоровьем	Нет	ВЗОМТ, цервицит, СИН, эндометрит, послеоперационные и акушерские осложнения, увеличение восприимчивости к ВИЧ и другим сексуально-трансмиссивными заболеваниями	Неблагоприятные исходы беременности	Неблагоприятные исходы беременности ВЗОМТ, цервицит	Неблагоприятные исходы беременности, ВЗОМТ, цервицит	ВЗОМТ, цервицит, послеоперационная инфекция, акушерские осложнения
Половая передача	–	Нет (да)	Нет	Да	Да	Нет

Порядок действий врача при установлении диагноза БВ представлен на рис. 3.24.



**Рисунок 3.24.** Алгоритм ведения пациентки с патологическими выделениями из влагалища

По поводу контроля излеченности БВ существует несколько рекомендаций:

- Российские клинические рекомендации РОАГ (2019) и РОДВК (2022): установление излеченности БВ на основании микроскопического метода проводится через 14 дней после окончания лечения. При отрицательных результатах обследования пациентки дальнейшему наблюдению не подлежат. При отсутствии рецидивов наблюдение не рекомендовано.
- Международные клинические рекомендации IUSTI/WHO (2018): наблюдение рекомендуют только у женщин со стойкими симптомами. Если во время беременности назначается лечение для снижения риска преждевременных родов, через месяц следует провести повторный тест и предложить дальнейшее лечение, если БВ повторится.
- Зарубежные клинические рекомендации: ISSVD (2022), DGGG, OEGGG и SGGG (2023): рекомендации отсутствуют; BASHN (2022): тест на излечение не требуется, если симптомы исчезают.

### Ключевые положения и практические рекомендации

1. Большинство женщин (50–84 %) имеют бессимптомное течение БВ (не предъявляют жалоб на патологические выделения).
2. Скрининг БВ у бессимптомных женщин рекомендуется выполнять у беременных женщин с повышенным риском преждевременных родов (спонтанные преждевременные роды или выкидыши во II триместре в анамнезе), перед гинекологическими операциями (в том числе искусственным прерыванием беременности), введением внутриматочных средств и другими внутриматочными манипуляциями и у женщин, желающих в ближайшее время забеременеть.
3. Для скрининга БВ при отсутствии симптомов рекомендуется использовать микроскопию мазка, окрашенного по Граму.
4. В рутинной клинической практике в медицинских организациях метод диагностики БВ по критериям Амсея не является актуальным.
5. В рутинной клинической практике диагностику БВ рекомендуется выполнять с использованием микроскопического исследования мазка отделяемого из влагалища, окрашенного по Граму, и метода ПЦР с количественным определением (ПЦР-РВ) – всем пациенткам (регламентировано стандартом диагностики БВ).
6. Контроль лечения БВ проводят путем микроскопии мазков (всем пациенткам на 7-й день после последнего введения ЛС, или на 14-й день от начала лечения) и ПЦР-РВ (1 из 10 пациенток – по показаниям при сохранении симптомов).

# Лечение бактериального вагиноза

## 4.1. Общие положения

**Цели лечения** включают: эрадикацию возбудителей, избавление от симптомов, профилактику ИППП и осложнений после родов и хирургических операций (ISSVD, Vieira-Baptista P., 2023).

**Выбор ЛС** должен основываться на клинической и экономической эффективности, наличии альтернатив, сведениях о частоте побочных эффектов и факторах пациента (потребности, результаты лечения предыдущих эпизодов заболевания).

**Требования к ЛС:** эффективность; широкий спектр действия; дозы, достаточные для преодоления барьера биопленок и резистентности микроорганизмов; короткий курс лечения, обеспечивающий комплаентность; отсутствие влияния на лактобактерии.

**Способ введения ЛС.** Возможно применение пероральных или местных АБ (метронидазол, клиндамицин, тинидазол и секнидазол) или антисептиков (деквалия хлорид, повидон-йод (ПВИ), хлоргексидин). Пероральное лечение чаще вызывает системные побочные эффекты, включающие головную боль, тошноту, боль в животе и диарею. При вагинальном применении АБ достигаемые уровни действующего вещества в месте введения могут в 30 раз превышать таковые при пероральном приеме. Это приводит к сравнимым или более высоким показателям излечения с дополнительным преимуществом в виде меньшего количества побочных эффектов.

**Показания для лечения БВ** (European IUSTI/WHO Guideline, 2018):

- наличие симптомов БВ;
- положительный результат прямой микроскопии (вне зависимости от наличия/отсутствия симптомов у беременных женщин со спонтанными преждевременными родами (ПР) или выкидышами во II триместре в анамнезе);
- ББВ у женщин, планирующих/перенесших гинекологические хирургические или инвазивные диагностические процедуры.

## 4.2. Лечение бессимптомного бактериального вагиноза

В настоящее время не существует доказательств, позволяющих рекомендовать лечение ББВ у небеременных женщин и не поддерживается клиническими рекомендациями (IUSTI/WHO, 2018). Также в соответствии с рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) лечение рекомендуется только женщинам с симптомами из-за отсутствия достаточных доказательств в поддержку лечения бессимптомных женщин (Mark H., 2012).

Тем не менее, как указывают эксперты, лечение ББВ может быть полезным в группах высокого риска по ИППП, поскольку было показано, что риск заражения увеличивается у пациенток с БВ, даже бессимптомных (ISSVD, Vieira-Baptista P., 2023).

Лечение БВ, независимо от симптоматического статуса, рекомендуется также для уменьшения неблагоприятных исходов инфекции (бесплодие, инфекции во время беременности, после родов и гинекологических операций, в том числе прерывания беременности) (Muzny C.A., 2020; ISSVD, Vieira-Baptista P., 2023).

В работах Schwebke J.R. с соавт. (2007) было показано, что частота ИППП (главным образом хламидийной инфекции) через 6 мес после лечения ББВ была в 1,5 раза ниже против тех, кто не лечился. У женщин с показателем Ньюджента 9–10 баллов риск ИППП был в 2,7 раза выше (95 % ДИ 1,38–5,17) по сравнению с женщинами

с нормальной флорой (Allsworth J.E., 2011). Распространенность коинфекций с участием двух микроорганизмов, вызывающих ИППП, была значительно чаще у женщин с БВ, чем у женщин без него (18 против 2 %,  $p < 0,001$ ), равно как и одной инфекции ИППП (28 против 9 % соответственно,  $p < 0,001$ ) (Abou Chacra L., 2023).

Заболеваемость любыми бактериальными ИППП (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* или *M. genitalium*) была 2 раза ниже у получавших лечение по сравнению с группой плацебо (коэфф. заболеваемости 0,54, 95 % ДИ 0,32–0,91) (Balkus J.E., 2016).

В метаанализе, в котором оценивалось влияние БВ на ПР в исследованиях, опубликованных с 2008 по 2022 г., корреляция БВ с ПР была твердо подтверждена с ОР 1,44 (95 % ДИ 1,19–1,73) (Mohanty T., 2022). БВ независимо связан с ПР и рождением ребенка с низкой массой тела (ОШ 2,5, 95 % ДИ 1,6–3,9 после поправки на другие факторы, в том числе ПР в анамнезе) и хориоамнионитом (ОШ 2,7, 95 % ДИ 1,4–5,1) (Ziogou A., 2018).

Было проведено множество клинических исследований по лечению БВ антибиотиками для предотвращения ПР. Авторы четырех клинических обзоров пришли к выводу, что лечение АБ не снижает частоту ПР среди лиц с низким риском, но может быть эффективным у лиц с высоким риском, при этом несколько обзоров не дали результатов (Klebanoff M.A., 2023). Синтез данных, проведенный специалистами CDC, показал пользу лечения женщин из группы высокого риска пероральным метронидазолом; однако эффект лечения женщин без ПР в анамнезе был неясен. Кроме того, они отметили, что использование интравагинального лечения клиндамицином, особенно во второй половине II триместра и в последующий период, по-видимому, увеличивает риск инфекций в неонатальном периоде (Koumans E.H., 2002).

Обновленный систематический обзор Целевой группы профилактических служб США (USPSTF; Kahwati L.C., 2020) рекомендует проведение скрининга у беременных с ПР в анамнезе, но баланс пользы и вреда и оптимальная схема лечения не определены. Пять исследований представили доказательства пользы лечения БВ, в 4 из них оценивалось лечение пероральным метронидазолом и в 3 – сообщалось об абсолютном снижении частоты ПР на сроке менее 37 нед. В 3 из этих исследований сообщалось о статистически значимом абсолютном снижении частоты ПР после лечения в диапазоне от 18 до 29 %. В 2 исследованиях (одно из которых оценивало пероральный прием метронидазола, а другое – вагинальное применение клиндамицина) представили результаты ПР на сроке менее 34 нед, и результаты были неоднозначными. Доказательств вреда для плода при воздействии метронидазолом внутривутробно не выявлено. Показано также, что лечение БВ может снизить риск преждевременного разрыва плодных оболочек и низкого веса при рождении.

Рекомендации CDC содержат следующие подходы к выбору терапии с учетом ограничений (Faruqi A., 2018):

- вагинальный крем с клиндамицином для местного применения **неэффективен** в снижении частоты ПР. Фактически доказано, что такое лечение увеличивает присутствие влагиалличной *Escherichia coli*, которая увеличивает риск ПР;
- применение геля метронидазола для местного применения **не оценивалось** при БВ во время беременности;
- пероральный метронидазол и метронидазол в сочетании с эритромицином **уменьшают** осложнения беременности, связанные с БВ.
- поскольку использование метронидазола противопоказано в I триместре, то этим препаратом можно лечить только женщин в середине и конце беременности;
- пробиотики следует рассматривать как часть профилактики и дополнение к антимикробному лечению БВ.

В двойном слепом рандомизированном исследовании участники, прошедшие скрининг в 35–36 нед и у которых диагностирован БВ, получали 500 мг метронидазола 2 раза в день в течение 1 нед, начиная через 6 ч после кесарева сечения, тогда как в контрольной группе получали плацебо по той же схеме. Обнаружено, что лечение БВ в значительной степени связано со снижением эндометрита после кесарева сечения (корр ОШ 0,28; 95 % ДИ 0,22–0,86,  $p = 0,01$ ) (Sadek J., 2022).

Более того, в модели сравнения затрат было показано, что скрининг и лечение БВ перед гистерэктомией превосходят отсутствие скрининга с точки зрения частоты инфицирования и стоимости (Soper D.E., 2020). В настоящее время нет единого мнения относительно предоперационного скрининга БВ; решения принимаются врачом в индивидуальном порядке (Ziogou A., 2018).

В научном обзоре на основании нескольких исследований отмечено 3–4-кратное повышение частоты послеоперационных инфекций после гинекологических операций у женщин с БВ. Послеоперационные инфекции не были отмечены у женщин с аномальной вагинальной флорой, получавших лечение, по сравнению с 27 % среди не получавших (Ziogou A., 2023).

Лечение ББВ метронидазолом в пред- и послеоперационном периоде ректально в течение как минимум 4 дней значительно снижает частоту инфекционных осложнений после хирургических вмешательств (Ziogou A., 2018).

Частота ВЗОМТ после хирургического аборта в I триместре составляет 4–12 %. Среди женщин, у которых при скрининге был выявлен и пролечен БВ, только у 1,4 % развилась постабортная инфекция, что было сопоставимо с теми, у кого был отрицательный результат – 1,7 % (Carlsson I., 2018).

В свете проведенных исследований Coudray M.S. и Madhivanan P. (2020) считают, что текущие клинические рекомендации должны быть переоценены и соответствующим образом изменены в пользу регулярного скрининга, диагностики и лечения бессимптомных случаев БВ.

Рекомендации по профилактике осложнений при оперативных вмешательствах, опубликованные ведущими мировыми профессиональными сообществами с указанием силы доказательств и убедительности рекомендаций (RCOG, 2020; ACOG, 2018; RANZCOG, 2021; SOGC, 2018; WHO, 2022) приводятся ниже.

**Назначение АБ с профилактической целью в акушерстве рекомендуется** всем женщинам, подвергающимся плановому или экстренному кесареву сечению (I-A): однократная доза 1-го поколения цефалоспоринов или клиндамицин или метронидазол (I-A) за 15–60 мин до разреза кожи, дополнительные дозы не рекомендуется, а также обработка влажной ПВИ непосредственно перед кесаревым сечением (I-A); женщинам с III и IV степенями травмы промежности (I-B); больным с ожирением (индекс массы тела  $>35$  кг/м<sup>2</sup>) рекомендуется удвоить дозу АБ (III-B); с преждевременным разрывом плодных оболочек; при ручном удалении плаценты; при колонизации группой *B. Streptococcus* для профилактики ранней неонатальной инфекции.

**Назначение АБ с профилактической целью в гинекологии рекомендуется** всем женщинам, подвергающимся чрезбрюшной или вагинальной гистерэктомии (I-A) (цефалоспорины 1-го поколения в разовой дозе или клиндамицин, или метронидазол (I-A) за 15–60 мин до разреза кожи, дополнительные дозы не рекомендуются (I-A); во время хирургического аборта (азитромицин или доксициклин в сочетании с метронидазолом) (I-A); женщинам с расширенными маточными трубами, обнаруженными во время гистеросальпингографии (II-3B); при лапароскопической гистерэктомии или лапароскопической поддержке вагинальной гистерэктомии (III-B); всем женщинам, перенесшим операцию по поводу пролапса тазовых органов и/или стрессового недержания мочи (одну дозу 1-го поколения цефалоспоринов) (III-B); больным с патологическим ожирением (индекс массы тела ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup>) рекомендуется удвоить дозу вводимого АБ (III-B); если лапаротомная операция продолжается более 3 ч или если объем кровопотери составляет более 1500 мл, рекомендуется дополнительная доза АБ в интервале от 3 до 4 ч после введения первоначальной дозы (III-C).

**Целесообразность профилактической антибиотикотерапии при аборте.** Если при хирургическом прерывании беременности целесообразность профилактической АБТ уже не обсуждается и поддерживается рекомендациями ВОЗ, то в отношении медикаментозного аборта доказательств необходимости такой меры пока нет. Однако некоторые эксперты считают, что женщины из групп высокого риска ИППП, перенесшие прерывание беременности, должны получать АБ против хламидий, гонококков и анаэробов (доксициклин 200 мг внутрь однократно + метронидазол 500 мг внутрь однократно), чтобы уменьшить риск послеабортной инфекции, и это положение поддерживается экспертами RCOG (уровень C).

## 4.3. Лечение бактериального вагиноза у небеременных женщин репродуктивного возраста

### 4.3.1. Рекомендуемые и альтернативные лекарственные средства и схемы лечения бактериального вагиноза

Элиминация возбудителей достигается с помощью этиотропных препаратов «первой линии» – ЛС группы 5-нитроимидазола (метронидазол) или линкозамидов (клиндамицин). Они имеют сопоставимую эффективность на уровне 80 %. Альтернативное лечение препаратами «второй линии» применяется после того, как лечение первой линии оказалось неэффективным или имели место побочные эффекты.

**Схемы лечения БВ** у небеременных женщин представлены в табл. 4.1 и 4.2.

**Таблица 4.1.** Рекомендуемые схемы лечения БВ у небеременных женщин. Препараты 1-й линии

Способ введения	РОДВК, 2022 <sup>1</sup>	IUSTI/WHO, 2023 <sup>2</sup>	Уровень доказательности
Внутрь (таблетки)	Метронидазол 500 мг 2/7 дней	Метронидазол 500 мг 2/5–7 дней	A <sup>1,2</sup>
Вагинально	Метронидазол, гель 5,0 г 2/5 дней	Метронидазол, гель 5,0 г 1/5 дней	B <sup>1</sup> , A <sup>2</sup>
	Клиндамицин, крем 2 % 5,0 г 1/7 дней	Клиндамицин, крем 2 % 5,0 г 1/7 дней	A <sup>1,2</sup>

*Цит. по: <sup>1</sup>Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2022. <sup>2</sup>Sherrard J. et al. 2023 update to 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2023.*

**Таблица 4.2.** Альтернативные схемы лечения БВ у небеременных женщин. Препараты 2-й линии

Способ введения	РОДВК, 2022 <sup>1</sup>	IUSTI/WHO, 2023 <sup>2</sup>	Уровень доказательности
Внутрь (таблетки, капсулы)	–	Метронидазол 2 г однократно	A <sup>2</sup>
	Тинидазол 2,0 г 1/3 дня	Тинидазол 2,0 г однократно	C <sup>1</sup> , A <sup>2</sup>
	Тинидазол 1,0 г 1/5 дней	Тинидазол 1,0 г 1/5 дней	B <sup>1</sup> , A <sup>2</sup>
	Клиндамицин 300 мг 2/7 дней	Клиндамицин 300 мг 2/7 дней	C <sup>1</sup> , A <sup>2</sup>
Вагинально	Клиндамицин, суппозитории 100 мг 1/3 дня	–	B <sup>1</sup>
	–	Деквалиния хлорид, 10 мг 1/6 дней	B <sup>2</sup>

*Цит. по: <sup>1</sup>Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2022. <sup>2</sup>Sherrard J. et al. 2023 update to 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2023.*

Альтернативные ЛС используются вместо стандартного лечения, но они имеют меньше доказательств эффективности.

В качестве альтернативы были протестированы трисульфаниламидный крем, тетрациклин, эритромицин, азитромицин, ампициллин, амоксициллин, секнидазол, монолаурин 5 % вагинальный гель, вагинальный гель борной кислоты, МК или уксусной кислоты, однако они не показали увеличения показателей излечения БВ по сравнению с метронидазолом или клиндамицином, не были одобрены FDA и не рекомендуются (Machado D., 2016; ISSVD, 2023).

### Стандарт лечения бактериального вагиноза в Российской Федерации

Согласно Стандарту первичной медико-санитарной помощи взрослым при БВ (приказ Минздрава России от 26 июля 2023 г., № 385н, зарегистрирован в Минюсте 28 августа 2023 г., № 74984), в схемы лечения включены ЛС:

- метронидазол, крем 10 мг, на курс – 5 дней;
- метронидазол, таблетки 500 мг, суточная доза – 1 г, на курс – 7 дней;
- метронидазол 750 мг, суппозитории, на курс – 7 дней;
- клиндамицин, крем 2 %, 5 г, на курс – 7 дней;
- клиндамицин, суппозитории 100 мг, на курс – 3 дня;
- клиндамицин, таблетки 300 мг, суточная доза – 600 мг, на курс – 7 дней;
- тинидазол, таблетки, 1 г, на курс – 5 дней;
- тинидазол, таблетки, 2 г, на курс – 3 дня;
- лактобактерии ацидофильные, суппозитории 1 шт., на курс – 7 дней.

### Применение лекарственных средств *off label* (вне инструкции)

Применение ЛС *off label* (вне инструкции) возможно на основании Распоряжения Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-р в ред. от 01.08.2023 № 2064-р) «Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению» (вступает в силу с 29.06.2022).

Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение ЛС вне инструкции по профилю «Акушерство и гинекология» включает:

#### **№60–№99 Болезни мочеполовой системы** (в ред. Распоряжения Правительства РФ от 01.08.2023 № 2064-р)

№60–№64 Болезни молочной железы

№70–№77 Воспалительные болезни женских тазовых органов

№80–№98 Невоспалительные болезни женских половых органов

№99–№99 Другие нарушения мочеполовой системы

#### **000–099 Беременность, роды и послеродовой период** (в ред. Распоряжения Правительства РФ от 01.08.2023 № 2064-р)

000–008 Беременность с abortивным исходом

010–016 Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде

020–029 Другие болезни матери, преимущественно связанные с беременностью

030–048 Медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения

060–075 Осложнения родов и родоразрешения

080–084 Родоразрешение

085–092 Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом

094–099 Другие акушерские состояния, не классифицированные в других рубриках.

### Рекомендуемые лекарственные средства для лечения бактериального вагиноза.

#### Комментарии

Рекомендуемые терапевтические схемы включают метронидазол и клиндамицин, применяемые перорально или интравагинально. Примерно от 58 до 88 % пациентов излечиваются после 5 дней лечения метронидазолом или клиндамицином, и они обладают одинаковой эффективностью для кратковременного разрешения инфекции, что было показано на основании систематического обзора 24 исследований (4422 участников) Cochrane Database (Oduyebo O.O., 2009) как при пероральном, так и вагинальном применении, как через 1 нед (ОР 1,01, 95 % ДИ 0,69–1,46), так и через 1 мес (ОР 0,91, 95 % ДИ 0,70–1,18) при равном количестве побочных эффектов (ОР 0,75, 95 % ДИ 0,56–1,02) (IUSTI/WHO, 2018; Oduyebo O.O., 2009).

В исследовании Weissenbacher ER. (2012) эффективность вагинального крема клиндамицин была 78,4 %, вагинальных таблеток деквалиния хлорида – 81,6 %.

Рецидивы БВ являются распространенным недостатком используемых методов лечения. В течение 6–12 мес после окончания терапии АБ у 50–80 % женщин возникает рецидив. Так, по данным Bradshaw C.S. (2006), после лечения симптоматического БВ метронидазолом частота рецидивов (7–10 баллов по Ньюдженту) наблюдалась у 58 % пациенток в течение 12 мес. Более агрессивное лечение БВ, чем используемое в обычной клинической практике, с повторным лечением клиндамицином и метронидазолом вместе с вагинальными желатиновыми капсулами, содержащими различные штаммы лактобактерий и пероральным лечением клиндамицином полового партнера показало излечение 65,1 % участников через 12 мес (т. е. рецидив наблюдался у 24,9 %) (Larsson P.G., 2011). Попытки уменьшить частоту рецидивов путем комбинации метронидазола с клиндамицином не увенчались успехом – частота рецидивов была 28 % в течение 6 мес и не отличалась от комбинации метронидазола с плацебо (ОШ 1,9, 95 % ДИ 0,70–1,70) (Bradshaw C.S., 2012). Высокая частота рецидивов свидетельствует о недостаточной эффективности монотерапии указанными ЛС и диктует необходимость применения дополнительных методов.

Конкурентные отношения на рынке фармацевтических препаратов привели к искаженному пониманию свойств и оценки эффективности метронидазола и клиндамицина. В частности, стало распространенным мнение о резистентности *A. vaginae* к метронидазолу и его якобы меньшей эффективности в лечении БВ. Во избежание ложных представлений приводим табл. 4.3, где представлены основные сведения об этих препаратах, основанные на многочисленных исследованиях.

**Таблица 4.3.** Особенности действия метронидазола и клиндамицина

Характеристика	Метронидазол	Клиндамицин
МПК90 в отношении анаэробных бактерий	0,25–8 мкг/мл	0,06–4 мкг/мл
Активность против <i>Prevotella bivia</i> (МИК90)	8 мкг/мл	>128 мкг/мл
Активность против <i>A. vaginae</i> (МИК90)	>128 мкг/мл <i>in vitro</i> >8 мкг/мл <i>in vivo</i> *	>0,125 мкг/мл
Количество нечувствительных штаммов	0–0,3 %	26–50 %**
Устойчивость БВ-бактерий: база после лечения через 90 дней	1 % без изменений без изменений	17 % 53 % 80 %
Устойчивость БВ-бактерий: при повторном эпизоде	67 % изолятов	Нет данных
Частота рецидивов БВ (повторный эпизод в течение 3 мес)	30–50 %	30–50 %
Устойчивость лактобактерий	Устойчивы	Подавление
Побочные эффекты и безопасность	Со стороны ЖКТ при приеме внутрь (легкой степени)	До 10 % – колит псевдомембранозный (в том числе при вагинальном введении) Повреждают латекс (презервативы)
*За счет активности гидроксильных метаболитов метронидазола и изменения структуры микрофлоры влагалища при эрадикации чувствительных к нему бактерий		
**Недавние исследования показали появление устойчивых к клиндамицину клинически значимых бактерий, включая стрептококки группы В.		

Предполагаемые причины неудач лечения включают повторное заражение от половых партнеров, резистентность к противомикробным препаратам, био пленку и неспособность восстановить оптимальную для здоровья вагинальную микробиоту (Abbe C., 2023), что требует более подробного рассмотрения.

## Причины неудачи лечения бактериального вагиноза препаратами 1-й линии

**Рецидив или реинфекция?** Интересным представляется факт, обнаруженный в исследовании, где рецидив БВ после лечения разными методами в течение 6 мес в совокупности составил 28 % (95 % ДИ 24–33 %) и, как оказалось, не был связан с лечением, а связь рецидивов была установлена для наличия одного и того же сексуального партнера до и после лечения (коэффициент ОР 1,9, 95 % ДИ 1,2–3,0) и непостоянного использования презервативов (коэффициент ОР 1,9, 95 % ДИ, 1,0–3,3) (Bradshaw C.S., 2013).

Эффект реинфекции подтверждается более высокой, на 50 %, частотой излечения среди субъектов, которые воздерживались от сексуальных контактов или постоянно использовали презервативы (Vodstrcil L., 2021). В другом исследовании было показано, что рецидивы БВ наблюдались у женщин, чьи партнеры не лечились (Plummer E.L., 2021), и, наоборот, только у 17 %, если партнер тоже был пролечен (Schwebke J.R., 2021).

Показатель излечения на 80 % выше среди субъектов, которые не использовали спринцевание, которое согласуется как с возможным нарушением флоры влагалища от спринцевания, так и с возможным повторным введением бактерий (если одно и то же оборудование использовалось многократно) (David A., 2007).

Исследователи утверждают, что подход с партнерским лечением для снижения рецидивов является оправданным. Будущие исследования по лечению БВ необходимы, чтобы исключить, по крайней мере, на краткосрочной основе, возможность повторного инфицирования.

**Резистентность анаэробных бактерий к рекомендуемым средствам терапии.** В 2014 г. ВОЗ привела список установленной резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам во всем мире, в котором нет сведений о резистентности *G. vaginalis* к используемым в настоящее время антимикробным средствам.

Поскольку резистентность анаэробов (в том числе *G. vaginalis*) к метронидазолу или клиндамицину достоверно не установлена, в настоящее время в клинических рекомендациях, как и в предыдущие годы, указывается их применение в качестве ЛС 1-й линии (уровень доказательности Ia; A) – во влагалище либо внутрь (при ограничении использования препаратов интравагинально или при сочетании БВ с трихомонадной инфекцией – Ia; A). Частота излечения после внутривлагалищного лечения метронидазолом или клиндамицином составляет 70–90 % в конце лечения и через 1 мес после окончания терапии, однако через 3 мес после лечения частота рецидивов может превышать 30 % (Polatti F., 2012).

Эксперты IUSTI/WHO (2018) рекомендуют метронидазол, и клиндамицин в качестве 1-й линии терапии БВ. Однако, как отмечают Ма Х. с соавт. (2022), на основании исследования чувствительности микроорганизмов *in vitro*, *G. vaginalis* более устойчив к метронидазолу, чем к клиндамицину, но ни метронидазол, ни клиндамицин не способны эффективно уничтожать вагинальные биопленки.

Вместе с тем другими авторами было показано, что метронидазол разрушает биопленки и предпочтительнее клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу, и в связи с тем, что клиндамицин полностью ингибирует лактобактерии (см. ниже).

**Резистентность анаэробных бактерий к антимикробным средствам *in vitro*.** Ряд исследований показал, что существует несколько фенотипических биотипов *G. vaginalis* связанных с БВ, и были оценены их ассоциации, но результаты оказались противоречивыми. Геномный анализ позволил выявить четыре основных клада в пределах вида *G. vaginalis*, которые проявляли различную чувствительность к антимикробным средствам *in vitro*, что требует дальнейшего изучения.

Одно исследование, выполненное *in vitro*, продемонстрировало, что клиндамицин обладает большей активностью в отношении *F. vaginae* (*A. vaginae*), *G. vaginalis* и *Mobiluncus* spp., по сравнению с нитроимидазолами (МИК  $\geq 8$  и 32 мкг/мл соответственно), но все виды *Prevotella* и *Bacteroides* оказались устойчивы к клиндамицину со значениями МИК  $> 128$  мкг/мл (пороговое значение МИК, определяющее устойчивость микроорганизмов к препарату составляет  $\geq 32$  мкг/мл). При этом 100 % *L. crispatus*, 96 % *L. jensenii*, 19 % *L. gasseri* и 67 % *L. iners* показали очень высокую чувствительность к клиндамицину (МИК  $\leq 2$  мкг/мл), в то время как к секнидазолу, метронидазолу и тинидазолу все протестированные лактобактерии устойчивы и МИС для них составляет более 128 мкг/мл (Togni G., 2011).

В другом исследовании продемонстрирована большая резистентность к метронидазолу изолятов *F. vaginae* (*A. vaginae*) (МИК варьировала от 2 мкг/мл (чувствительная) до 256 мкг/мл (устойчивая)), четыре штамма

*G. vaginalis* также были чувствительны к клиндамицину (<0,016–0,047 мкг/мл), а три штамма были чувствительны к метронидазолу в концентрации менее 1 мкг/мл (De Backer E., 2006). Выделен штамм *F. vaginae* (*A. vaginae*) с высокой чувствительностью к метронидазолу (МИК 16 мкг/мл) (Schuylar J.A., 215). Возможно, при большой концентрации *F. vaginae* (*A. vaginae*) во влагалищном содержимом по данным лабораторного исследования клиндамицин может быть эффективнее метронидазола, что, однако, в клинических исследованиях не изучалось.

По сравнению с планктонными изолятами МИК метронидазола была достоверно выше у биопленкообразующих изолятов (7,3 мкг/мл против 72,4 мкг/мл;  $p = 0,005$ ): только половина изолятов, образующих биопленки, показали высокую устойчивость к метронидазолу с уровнем резистентности 54,5 %, а минимальная концентрация уничтожения биопленки (МБЕС) составляла >128 мкг/мл. МИК клиндамицина также была выше у биопленкообразующих изолятов, по сравнению с планктонными изолятами *G. vaginalis* (0,099 мкг/мл против 23,7 мкг/мл;  $p = 0,034$ ), уровень резистентности составил 27,3 %, а МБЕС – 28,4 мкг/мл (Li T., 2020).

Показано также, что метронидазол и секнидазол были эффективны против *F. vaginae* (*A. vaginae*), *G. vaginalis* и *Mobiluncus* spp. и других БВ-ассоциированных бактерий и превосходили клиндамицин в отношении видов *Prevotella*, *Bacteroides* spp., *A. Tetradius*. Напротив, клиндамицин обладал большей активностью против *F. vaginae* (*A. vaginae*), *G. vaginalis* и *Mobiluncus* spp. по сравнению с 5-нитроимидазолами (Petrina M.A.B., 2017).

Основным ограничением таких исследований в целом является то, что большинство бактерий, ассоциированных с БВ, не культивируются *in vitro*. Подчеркивается, что БВ представляет собой функциональный дисбиоз с сообществом большого количества патогенов, отражающий модель, которую невозможно, оценить *in vitro* с использованием традиционных методов тестирования чувствительности к противомикробным препаратам. Поэтому к результатам таких исследований следует относиться с осторожностью. Кроме того, исследования чувствительности изолятов *in vitro* может не отражать чувствительность бактерий *in vivo*, так как в естественных условиях за счет активности гидроксильных метаболитов метронидазола и изменения структуры микрофлоры влагалища при эрадикации чувствительных к нему бактерий, происходит и эрадикация основных возбудителей.

#### **Резистентность анаэробных бактерий под влиянием лечения антимикробными средствами.**

Из 1059 анаэробных бактериальных изолятов, выделенных от 95 женщин с БВ, получавших лечение местными формами метронидазола и клиндамицина, менее 1 % продемонстрировали устойчивость к метронидазолу. Напротив, у 17 % – отмечена базовая устойчивость к клиндамицину, а 53 % – проявили устойчивость к клиндамицину после терапии (Beigi R.H., 2004). Женщины, подвергшиеся воздействию клиндамицина, имели высокие частоты (80 %) устойчивых к нему анаэробных бактерий, которые сохранялись в течение 90 дней после лечения (Beigi R.H., 2004). Субпопуляции анаэробных грамотрицательных палочек проявили резистентность к клиндамицину, сохранявшуюся с высокой частотой (до 50 %) через 70–90 дней после терапии (Austin M.N., 2005).

Только в одной работе приводятся сведения о резистентности *G. vaginalis* к метронидазолу **при рецидивах** заболевания в 68 % штаммов (Muzny S.A., 2022).

При этом ряд исследователей предупреждают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу.

Таким образом, хотя *G. vaginalis*, и *F. vaginae* (*A. vaginae*) демонстрируют устойчивость к препаратам нитроимидазола *in vitro*, тем не менее, *in vivo* численность этих организмов резко снижается после традиционной терапии метронидазолом, что указывает на эффективное действие *in situ*, возможно, отражающий эффект более мощных противомикробных промежуточных продуктов распада. Рекомендуемые в настоящее время схемы перорального и местного применения нитроимидазолов достигают концентраций во влагалищных выделениях, значительно превышающих концентрации, необходимые для эрадикации возбудителей БВ. Тем не менее некоторые исследователи полагают, что более высокие дозы могут быть более эффективными и необходимыми, особенно с учетом возможности персистенции микробных патогенов в биопленке. Использование метронидазола для местного применения приводит к повышению концентрации препарата во влагалищной жидкости в 10–30 раз больше, чем при пероральном применении, а в нескольких неконтролируемых несравнительных пилотных исследованиях с использованием более высоких доз метронидазола для местного применения сообщалось о достижении улучшенных показателей излечения и контроля (Aguin T., 2014; Aguin T.J., 2014), особенно учитывая доступность и документально подтвержденную безопасность препаратов с высокой концентрацией/дозой.

**Роль биопленок в снижении чувствительности к антимикробным средствам.** Обнаружено, что биопленки защищают бактерии от АБ, позволяя части клеток выжить (МИК клиндамицина вне биопленки –

0,064 мкг/мл, в составе биопленки — 64 мкг/мл), кроме того, остатки матрицы биопленки могут служить благоприятной почвой для реколонизации бактерий. Считается, что низкая эффективность АБ в предотвращении рецидивов обусловлена их неспособностью полностью уничтожить бактерии, ассоциированные с биопленками.

Предлагается несколько стратегий для разрушения и преодоления барьера биопленок.

**Повышенные дозы антибактериальных препаратов и их комбинации.** Работы последних лет свидетельствуют о вариабельности клинического эффекта метронидазола в диапазоне от 58 до 100 %, что, как предполагают исследователи, связано не только с образованием биопленок, но и с присутствием парабионтов (стрептококки, стафилококки, энтерококки). Имеются сведения о достижении лучшего эффекта при применении комбинированных средств (например, свечей, содержащих метронидазола 500 мг и миконазола 100 мг 2 раза в день 7 дней) при ассоциациях анаэробов, грибов и/или кокковой флоры, поскольку миконазол помимо антифунгального обладает и антибактериальным действием, при этом МИК миконазола в отношении *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Strept. spp.* составляет от 0,78 до 6,25 мкг/мл (Nenoff P., 2017). Лечение комбинацией метронидазол/миконазол вызывает также устойчивое увеличение численности лактобактерий в концентрации  $10^7$ – $10^9$  КОЕ/мл у 98 % пациентов после лечения и стабилизацию на этом уровне у 62 % в течение 6 мес, что снижает риск рецидивов, а также КВВ (Минаев Н. Н., 2015).

В гайдлайне IUSTI/WHO 2023 г. для терапии рецидивов БВ указывается только метронидазол: вагинально в виде геля (2 раза в неделю) в течение 6 мес или комбинация метронидазол 750 мг/миконазол 200 мг в свечах в течение 5 дней ежемесячно на протяжении 12 мес (ОР 0,68, 95 % ДИ 0,49–0,93 и 0,65, 95 % ДИ 0,48–0,87 соответственно по сравнению с плацебо, частота рецидивов составляет 18 % и 21 % в течение 1 года соответственно), а также орально метронидазол 2 г в сочетании с 150 мг флуконазола 1 раз в месяц в течение 12 мес (ОР 0,55, 95 % ДИ 0,49–0,63). Использование комбинированного препарата предпочтительнее, так как оказывает действие на более широкий спектр не только БВ-ассоциированных патогенов, но и грибы, простейшие и Г+кокковую флору.

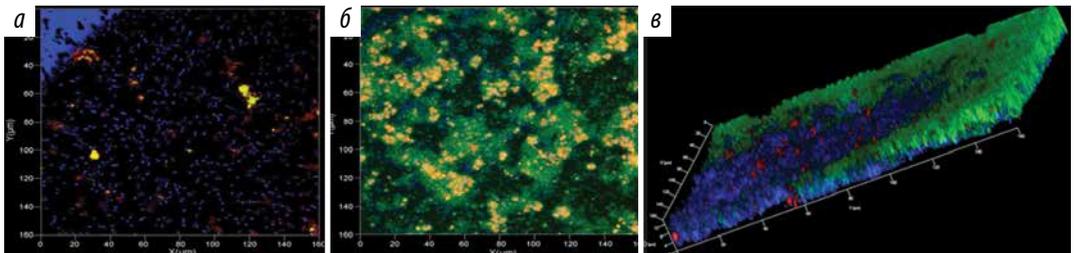
Более высокие дозы метронидазола могут быть эффективнее, особенно учитывая возможность сохранения микробного патогена в биопленке. Сообщается о достижении улучшенных показателей излечения и контроля через 60–70 дней при использовании 750 мг по сравнению с 500 мг метронидазола с или без миконазола (Aguin T.J., 2014).

Суточная доза метронидазола 50–100 мг как в монопрепаратах, так и в составе комбинированных средств (например, метронидазол, гель, 50 мг или суппозитории метронидазол 100 мг/миконазол 100 мг и др.)

#### НЕДОСТАТОЧНА для лечения БВ!

**Антибиотики и пробиотики.** Работы McMillan A. с соавт. (2011) демонстрируют эффективность метронидазола по отношению и к *G. vaginalis*, и к *F. vaginae* (*A. vaginae*), а также способность к разрушению биопленок и образования «отверстий» в них (рис. 4.1).

В этой же работе показана способность полезных видов *Lactobacillus* spp. разрушать биопленку, состоящую из *F. vaginae* (*A. vaginae*) и *G. vaginalis*. Показано также, что виды *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Prevotella*, *Porphomonas* и грамположительные анаэробные кокки высокочувствительны к терапии метронидазолом.



**Рисунок 4.1.** Влияние метронидазола на биопленки: а — до обработки метронидазолом: синий — живые клетки, зеленые — мертвые клетки и красный — грамположительные клетки; б, в — после обработки метронидазолом (24 ч): метронидазол вызывал появление «отверстий» в биопленке, а также гибель клеток (зеленый) *A. vaginae* и *G. vaginalis*. Конфокальная микроскопия (цит. по: Amy McMillan et al., 2011; в открытом доступе)

Пробиотики в попытке специфической борьбы с биопленками БВ использовали в 2007 г. Saunders S. с соавт., которые показали, что *L. reuteri* RC-14 способна разрушать биопленки *G. vaginalis* *in vitro*.

Qian Z. с соавт. (2021) продемонстрировали способность лактобактерий (тестировались 3 вида) *in vitro* адгезироваться к эпителиальным клеткам шейки матки и выживаемости в 0,01 % перекиси водорода, более высокий выход продукции короткоцепочечных жирных кислот и МК, подавлению роста и адгезии *G. vaginalis*. Кроме того, супернатант культуры *Lactobacillus* spp. проявлял антибиопленочную активность, снижая экспрессию генов, связанных с факторами вирулентности, адгезией, образованием биопленок, метаболизмом и устойчивостью к противомикробным препаратам в клетках, образующих биопленки. Более того, *Lactobacillus* spp. снижали повышенную экспрессию ИЛ-8 в клетках HeLa, индуцированную *G. vaginalis*.

Процент снижения образования биопленок и биомассы бактерий был выше при использовании *L. rhamnosus* (32,7 и 29,4 % соответственно), чем при использовании *L. casei* (12,6 и 0,5 % соответственно), при предварительно сформированной биопленке через 24 и 48 ч соответственно (He Y., 2021).

**Антисептики.** Потенциал антисептиков против биопленок БВ был подчеркнут Swidsinski A. с соавт. (2015), сообщивших о высоких показателях излечения при использовании октенидина. Однако эффективность повторного лечения оказалась ниже ожидаемой – у значительной части женщин возникла бактериальная резистентность.

**Борная кислота.** Комплекс, включающий пероральный метронидазол в течение 7 дней, с последующим 21-дневным интравагинальным введением борной кислоты в дозе 600 мг/сут показал излечение от 88 до 92 % через 7 и 12 нед после первого визита соответственно (Reichman O., 2009). Однако через 16 и 28 нед после первого визита отсутствие БВ наблюдалось у 78 и 65 % пациенток соответственно. Уровень неудач в 50 % был зарегистрирован через 36 нед наблюдения. Marrazzo J.M. с соавт. (2015) использовали вагинальный гель на основе борной кислоты (5 г геля 1 раз в день в течение 7 дней), сообщив о 50–59 % уровне раннего клинического излечения, и считали эту стратегию эффективной и безопасной для лечения БВ.

Борная кислота – широко доступный антисептик – служит мощным методом удаления биопленки, а также обладает бактериостатической активностью широкого спектра. Было показано, что она более эффективна при одновременном применении с пероральным 5-нитроимидазолом для поддержания синергетического эффекта *in vivo* (Surapaneni S., 2021). Комбинированная пероральная терапия метронидазолом по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней и одновременная терапия борной кислотой по 600 мг в день во влагалище в течение 30 дней с последующим применением супрессивной терапии вагинальным гелем метронидазола 2 раза в неделю в течение 5 мес показала результат 98,9 %, через 12 мес результат сохранялся у 69 % пациенток (Surapaneni S., 2021).

Однако оптимальная продолжительность интравагинального применения борной кислоты остается неизвестной (от 7 до 30 дней). Монотерапия борной кислотой, несмотря на ее двойную активность, не оказывает столь же успешного антимикробного терапевтического эффекта (Muzny S.A., 2023).

**Другие средства.** Соединения растительного происхождения, ДНКазы, природные противомикробные препараты, подкисляющие/буферные агенты, антимикробные пептиды с противовирусной активностью (ретроциклин) показали положительные результаты и находятся в стадии дальнейшего изучения (Machado D., 2016).

Эффективным способом дестабилизации бактериальных пленок может быть обработка влагалища растворами ЛС, кавитированных низкочастотным ультразвуком. Эффект ультразвукового воздействия проявляется в разрушении биопленок, что усиливает действие АБ и антисептиков. По данным Плотко Е.Э. с соавт. (2015), при проведении орошения влагалища кавитированным раствором 0,05 % хлоргексидина и введении на втором этапе терапии влагалищного пробиотического препарата, содержащего *L. crispatus*, клинического выздоровления и восстановления нормоценоза удается достигнуть у 75,5 % пациенток.

**Чувствительность лактобактерий к метронидазолу и клиндамицину.** В исследовании Aroutcheva A. (2001) *in vitro* изучены концентрации клиндамицина от 1,95 до 20 000 мкг/мл и их влияние на рост шести штаммов *Lactobacillus*. Показано, что рост лактобактерий подавлялся концентрацией клиндамицина от 250 до 1000 мкг/мл, со средней МИК 1000 мкг/мл, что в 100 раз ниже, чем лечебная доза клиндамицина. В исследовании Simoes J.A. (2001) *in vitro* были изучены концентрации метронидазола от 128 до 7000 мкг/мл и их влияние на рост шести штаммов

*Lactobacillus*. Отмечен рост *Lactobacillus* при концентрациях метронидазола 128 и 256 мг/мл (концентрации, стимулирующие рост), и только очень высокие концентрации >5000 мкг/мл подавляли полностью рост *Lactobacillus*.

Влияние антибактериальных средств на лактобактерии *in vitro* было показано Neut C. с соавт. (2015) (табл. 4.4).

Neut F. с соавт. (2015) показали, что МИК-90 в отношении *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* для метронидазола составляет более 512 мкг/мл, для клиндамицина – более 8 мкг/мл.

**Таблица 4.4.** Минимальное ингибирующее разведение фармацевтических продуктов для 3 штаммов лактобактерий

Средство	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. jensenii</i>
Орнидазол-неомицин-нистатин	0,4 %	0,2 %	1,56 %
Метронидазол-миконазол	0,1 %	6,25 %	0,2 %
Тернидазол-неомицин-нистатин-преднизолон	0,8 %	3,125 %	3,125 %
Нифурател-нистатин	0,4 %	0,4 %	0,2 %

**Примечание.** Высокие значения разведения (более порога 0,8 %) свидетельствуют о высокой устойчивости лактобактерий к тестируемым препаратам.

Эти результаты подтверждаются клиническими исследованиями. Так, изучение динамики количества лактобактерий и УПМ у пациенток до и после терапии препаратом, содержащим метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг, показало, что лактобактерии преобладали у 98 % пациенток после лечения (против 20 % до лечения) и нормальный титр лактобактерий сохранялся у 62 % пациенток к концу наблюдения (6 мес), при этом отмечено устойчивое снижение количества *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* (*F. vaginae*) и *Mobiluncus* spp. на протяжении 6 мес (Минаев Н.Н., 2015).

В работе И.О. Боровикова (2019) было показано, что после лечения препаратами метронидазол 750/миконазол 200 (по 1 суппозиторию 2 раза в сутки 7 дней) и клиндамицин (крем 2 % 1 раз в сутки 6 дней) у 90,3 и 86,2 % пациенток соответственно преобладали лактобактерии в составе микробиоты влагалища, в то же время обнаружены *Candida* spp. у 3,2 и 17,2 % пациенток соответственно, при этом количество пациенток, у которых обнаружены *A. vaginae* и *G. Vaginalis*, было одинаковым (3,2 %).

**Влияние препаратов 1-й линии на воспаление.** Анаэробные бактерии, вызывающие БВ, тесно связаны с воспалением влагалища и риском заражения ВИЧ, что подчеркивает важность понимания взаимодействия между микробиотой влагалища и воспалением в ответ на лечение (Mtshali A., 2021).

В метаанализе (2022) было показано, что метронидазол быстро уменьшает воспаление половых органов за счет воздействия на бактерии, связанные с БВ и на иммунные факторы (рис. 4.2) (Armstrong E., 2022).

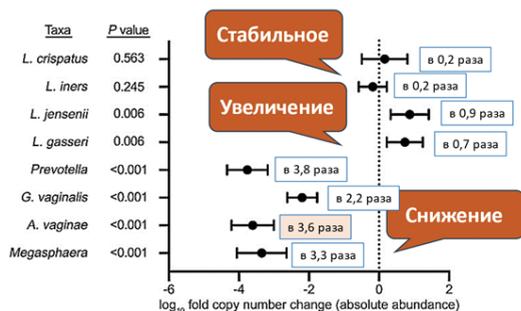
В другом исследовании разрешение БВ и снижение численности грамотрицательных таксонов, связанных с БВ, в ответ на лечение метронидазолом, коррелировали со снижением уровня вагинального ИЛ-1 $\alpha$ / $\beta$  и увеличением количества некоторых хемокинов (Joag V., 2019).

Средние концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов были значительно снижены у женщин, вылечившихся метронидазолом от БВ, по сравнению с показателями до лечения. Однако персистенция *G. vaginalis* и рецидив БВ были связаны с повышенным профилем цитокинов и с изменениями относительного содержания *G. vaginalis* и БВ-ассоциированных бактерий, т. е. неудачи лечения способствовали стойкому повышению концентрации провоспалительных цитокинов в половых путях (Mtshali A., 2021).

Клиндамицин также оказывает нормализующее действие на провоспалительные маркеры, которое было показано на когорте беременных женщин – до лечения уровни ИЛ-1 $\beta$  и ММР-8 были значительно выше у женщин с БВ по сравнению с женщинами без лечения. После лечения снизились уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 во влагалище, но не ММР-8 (Diaz-Cueto L., 2009).

Нормализация выработки МК в результате восстановления численности лактобактерий привела к открытию нового свойства МК, которая действует непосредственно на эпителиальные клетки, подавляя воспаление. Оно было выявлено при воздействии МК на линии эпителиальных клеток влагалища и шейки матки человека при pH 3,9, что вызывало значительное увеличение продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-1RA

### Влияние метронидазола на численность бактерий, ассоциированных с БВ, и *Lactobacillus*



### Влияние метронидазола на вагинальные иммунные факторы (снижение от исходного)

- ИЛ-1α (в **3,0** раза,  $p < 0,0001$ )
- ИЛ-6 (в **8,6** раза,  $p < 0,0001$ )
- ИЛ-8 (в **6,7** раза,  $p < 0,0001$ )
- Е-кадгерин (в **12,3** раза,  $p < 0,0001$ )
- МИП-1β (в **3,5** раза,  $p = 0,001$ )
- МИР-3α (в **2,8** раза,  $p = 0,0001$ )
- ММР-9 (в **40,9** раза,  $p < 0,0001$ )

**Рисунок 4.2.** Влияние метронидазола на численность бактерий, ассоциированных с БВ, на *Lactobacillus* и иммунные факторы (адаптировано из: Armstrong E., 2022)

и ингибирование медиаторов воспаления ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и других. Противовоспалительный эффект опосредован протонированной формой, присутствующей при  $\text{pH} \leq 3,86$ , и наблюдался как для L-, так и для D-изомеров (Hearps A., 2017).

Присутствие *L. crispatus* было достоверно связано с более низкими концентрациями провоспалительного цитокина ИЛ-1α и растворимого Е-кадгерина, биомаркера нарушения эпителиального барьера (Armstrong E., 2022).

Повреждение эпителиального барьера влагалища сопровождается отделением поверхностных клеток эпителия, объем которых выше при симптоматическом БВ и ниже — при бессимптомном. Исследователи считают, что это две последовательные стадии одного процесса (O'Hanlon D.E., 2020). Нарушение эпителиального барьера модулируется метаболитами и продуктами жизнедеятельности бактерий, а ось хозяин-микробиом связана с воспалением и разрушением барьера (рис. 4.3) (Berard A.R., 2023).

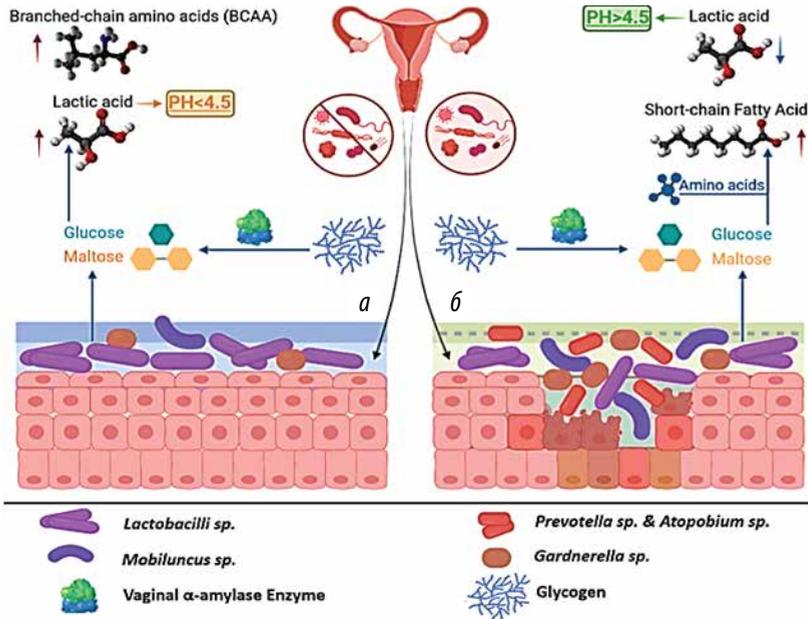
**Побочные эффекты и безопасность метронидазола и клиндамицина.** Профиль безопасности метронидазола хорошо известен, побочные эффекты имеют легкую степень и связаны в основном с ЖКТ (при приеме внутрь). Указывают на изжогу (15 %), металлический привкус (11,7 %), головную боль (6,7 %), кожную сыпь (1,7 %), рвоту (1,7 %), диарею (1,7 %) (Mohammadzadeh F., 2014).

При использовании метронидазола вагинально (1,3 % гель) побочные эффекты отмечаются реже (ОР 0,75), среди них отмечаются КВВ (13,3 %), головная боль (8,3 %), вульвовагинальный зуд (6,7 %) (Chavoustie S.E., 2015).

Наиболее частыми побочными эффектами при интравагинальном введении являются вагинальный кандидоз, зуд, вульвовагинит. Основными побочными эффектами клиндамицина при системном применении являются псевдомембранозный колит, тошнота, рвота и диарея, возникающие в результате разрушения клиндамицином большей части здоровой флоры ЖКТ. При применении клиндамицина в 0,1–10 % случаев возникает псевдомембранозный колит, даже при парэнтеральном введении. КВВ развивается у 17 %. Использование его у беременных может привести к преждевременным родам (4,7 %) и преждевременному разрыву плодных оболочек (3,3 %) (Hantoushzadeh S., 2012).

Крем клиндамицина (но не свечи метронидазола) содержат минеральные масла, которые могут повредить презервативы, что является небезопасным в плане наступления нежеланной беременности.

Таким образом, резистентность анаэробов к метронидазолу в клинических условиях достоверно не установлена в отличие от клиндамицина, устойчивость к которому после лечения выявляется чаще. Не вызывает сомнений подавляющее действие клиндамицина на лактобактерии и более высокая частота побочных реакций, по сравнению с вагинальным применением метронидазола.



**Рисунок 4.3.** Микробиота женских половых путей у здоровых (а) и при нарушенных (б) состояниях: а – в здоровом влагалище при эубиозе лактобактерии вырабатывают МК, которая регулирует pH влагалища < 4,5. В этой ситуации кислото-толерантные бактерии могут быть живы, а патогенные бактерии ингибированы. Также МК обладает противовоспалительным действием, защищая эпителиальные клетки. В дальнейшем вязкоэластичность слизи сохраняется; б – при дисбактериозе и БВ количество молочнокислых бактерий ограничивается, количество МК снижается, а другие патогенные бактерии, такие как *Prevotella* spp., *Gardnerella* spp., *Atopobium* spp. и *Mobiluncus* spp., разрастаются. Они в большом количестве производят короткоцепочечные жирные кислоты из глюкозы, мальтозы и некоторых аминокислот. Целостность эпителия нарушается и создается провоспалительная среда с неприятным запахом. Создано с использованием [www.biorender.com](http://www.biorender.com) (цит. по: Mirzaei R., 2023; в открытом доступе)

## Альтернативные лекарственные средства и схемы лечения бактериального вагиноза. Комментарии

### Метронидазол и клиндамицин. Альтернативные схемы лечения (коротким курсом)

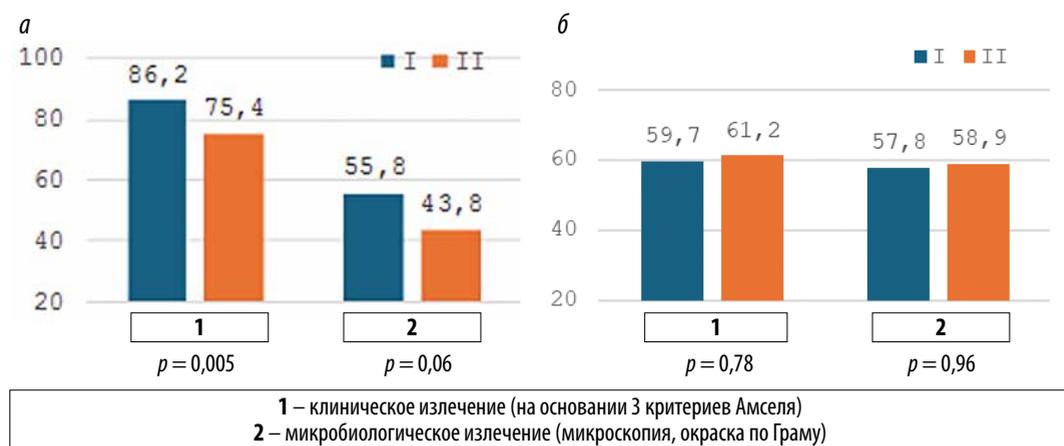
В настоящее время в альтернативные схемы лечения БВ включены препараты 1-й линии метронидазол и клиндамицин короткого курса и антисептики.

Альтернативные схемы однократного применения<sup>1</sup>:

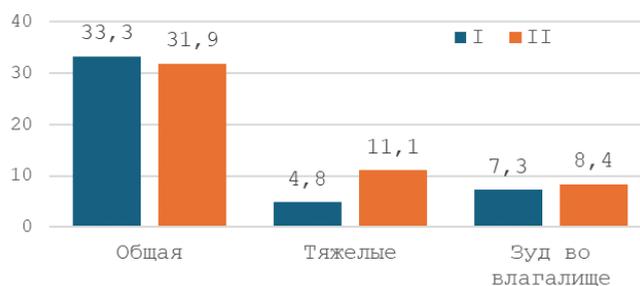
- метронидазол, гель 1,3 %. Однократно вагинально;
- клиндамицина фосфат, крем 2 %. Однократно вагинально.

Эффективность клиндамицина в виде вагинальных суппозиторий (продолжительность приема 3 дня) по сравнению с кремом (7 дней) была изучена в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) (Sobel J., 2001). Оценка эффективности проводилась через 14 и 35 дней после лечения (долгосрочных результатов нет). Материал: пациентки с БВ, I группа – суппозитории клиндамицина 100 мг ( $n = 204$ ); II – клиндамицина крем 2 %, 100 мг ( $n = 180$ ). Результаты представлены на рис. 4.4, 4.5.

<sup>1</sup>Цит. по: International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. Ed.: P. Vieira-Baptista, C.K. Stockdale, J. Sobel. Lisbon: Admedic, 2023.



**Рисунок 4.4.** Частота излечения (%) БВ препаратами клиндамицина в виде суппозитория 100 мг (продолжительность приема 3 дней) (I группа) по сравнению с 2 % кремом в дозе 100 мг (7 дней) (II группа): а – через 14 дней после лечения; б – через 35 дней после лечения



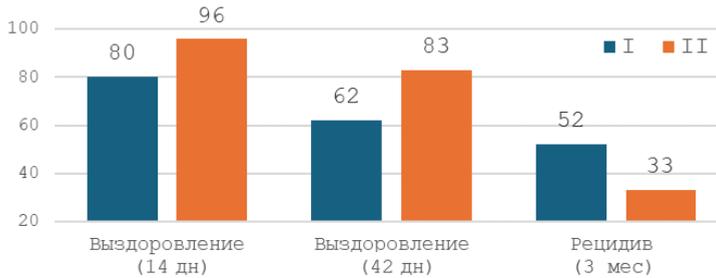
**Рисунок 4.5.** Частота нежелательных явлений (%) при лечении БВ препаратами клиндамицина: I группа – в виде суппозитория 100 мг (продолжительность приема 3 дня), по сравнению со II группой – крем 2 % в дозе 100 мг (7 дней).  $p > 0,05$  для всех показателей

Частота излечения была статистически значимо выше на 14-й день, но результат сравнялся к 35-му дню при одинаковой частоте побочных эффектов.

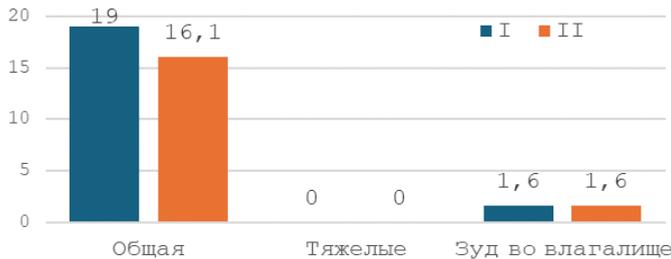
В слепом РКИ Sanchez S. (2004) была изучена эффективность интравагинального метронидазола в виде 1,3 % геля по сравнению с суппозиториями метронидазола в комбинации с антимикотическим средством. Материал: 151 пациентки с БВ. I группа – гель (метронидазола 0,75 %, содержащий 37,5 мг на одну дозу); II – суппозитории (метронидазол 500 мг и нистатин 100 000 ЕД), продолжительность приема обоих ЛС 5 дней. Оценка эффективности проводилась через 14, 42 дней и 3 мес после курса лечения. Результаты представлены на рис. 4.6, где показано отсутствие разницы в достижении выздоровления в обеих контрольных точках и частоте рецидивов.

В слепом РКИ Chavoustie S.E. (2015) была изучена эффективность интравагинального метронидазола в виде 1,3 % геля (продолжительность приема 1, 3 и 5 дней) по сравнению с метронидазола в виде 0,75 % геля (продолжительность приема 5 дней). Показана аналогичная клиническая и микробиологическая эффективность лечения БВ в обеих группах. Среднее время исчезновения «рыбного» запаха было короче в трех группах, применявших гель 1,3 % по сравнению с группой, использовавших гель 0,75 %.

Частота нежелательных явлений при лечении гелем метронидазола 1,3 % (однократно) по сравнению с гелем-носителем метронидазола 0,75 % (7 дней) была одинаковой (Schwebke J.R., 2015) и представлена на рис. 4.7.



**Рисунок 4.6.** Эффективность (%) метронидазола гель 1,3 % (I группа) по сравнению с суппозиториями метронидазола в сочетании с антисимикотиком вагинально (II группа).  $p = 0,01$  между группами для всех показателей



**Рисунок 4.7.** Частота нежелательных явлений (%) при лечении гелем метронидазола 1,3 % однократно (I группа) по сравнению с гелем-носителем метронидазола 0,75 % 7 дней (II группа). Статистически значимая разница между группами отсутствовала

Таким образом, эффективность лечения короткими курсами клиндамицина и метронидазола сопоставима при явном преимуществе метронидазола в отношении нежелательных явлений.

### Тинидазол

Тинидазол – еще одно ЛС для лечения БВ, одобренное FDA, и он считается ЛС 2-й линии, когда метронидазол и клиндамицин недоступны или не переносятся (Machado D., 2016). Будучи 5-нитроимидазолом 2-го поколения с более длительным периодом полувыведения, чем у метронидазола, он требует более низких дозировок и реже принимается, чем метронидазол. Уровень излечения БВ составляет от 52 до 94 % (Armstrong N.R., 2010).

### Антисептики

Для лечения БВ использовался большой арсенал антисептиков, включая деквалиния хлорид, ПВИ, перекись водорода, полигексаметиленбигуанид, хлоргексидин, октенидин и гидрохлорид бензидамина. Наиболее изученными из них являются деквалиния хлорид, ПВИ, хлоргексидин. Сравнительная характеристика антисептиков, наиболее часто используемых в терапии БВ, приведена в табл. 4.5.

Ограничения, противопоказания: деквалиния хлорид – при чрезмерной сухости влагалища есть вероятность, что таблетка останется нерастворенной, аллергической реакции; ПВИ – нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз, узловой коллоидный зоб, эндемический зоб и тиреоидит Хашимото, частота которых в популяции составляет около 20 %), аденома щитовидной железы, герпетиформный дерматит Дюринга, одновременное применение радиоактивного йода; хлоргексидин – гиперчувствительность к компонентам препарата.

Антисептики характеризуются контактным поверхностно-активным механизмом действия, они изменяют физико-химические свойства бактериальных структур – коагуляцию белков, окисление липидов, «сшивки» наружных компонентов мембран и протеогликана.

**Таблица 4.5.** Сравнительная характеристика антисептиков, применяемых для санации нижних отделов половых путей

Показатель	Деквалиния хлорид, 10 мг	Повидон-йод, 200 мг	Хлоргексидин, 16 мг
<b>Спектр действия</b>			
Грам+: <i>Strept. spp.</i> , <i>Staph. spp.</i> (в том числе <i>aureus</i> ), др.	Да	Да	Да
Грам–: <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>E. coli</i> , др.	Да	Да	Да
Анаэробы: <i>Peptostreptococcus</i> , <i>G. vaginalis</i> и др.	Да	Да	Да
Грибы <i>Candida albicans</i> и <i>non-albicans</i>	Да	Да	Да
Простейшие ( <i>Trichomonas vaginalis</i> )	Да	Да	Да
<i>Treponema pallidum</i> , хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, <i>N. gonorrhoeae</i>	Нет	Да	Да
Вирусы (в том числе герпес и ВИЧ)	Нет	Да	Да
Лактобактерии	Да	Нет	<i>L. gasseri</i>
<b>Другие показатели</b>			
Устойчивость микроорганизмов	Нет	Нет	Нет
Полиэтиленоксидная основа (макрогол)	Нет	Да	Да
Разрешен к применению во время беременности	Да	I триместр	Да
Применение: по 1 таблетке/суппозиторию	1 раз в сутки 6 дней	1 раз в сутки 7 дней	2 раза в сутки 7–10 дней
Наличие в перечне ЖНВЛП	Нет	Да	Да
Показания в инструкции: БВ, КВВ, трихомониаз, санация перед операциями и родами	Да	Да	Да
<i>Примечание.</i> Водорастворимая полиэтиленоксидная основа потенцирует терапевтический эффект действующего вещества посредством абсорбции патологических выделений, способствуя разрушению биопленок и создавая благоприятные условия для лечебного эффекта.			

Местное использование антисептика интравагинально при БВ фактически соответствует введению препарата непосредственно в очаг инфекции и обеспечивает быстрое начало действия ЛС. При этом практически отсутствует системное действие на организм, что обеспечивает минимальный риск развития побочных реакций и возможность безопасного применения у больных с экстрагенитальной патологией и у беременных.

**Эффективность антисептиков в лечении БВ.** Антисептики получили «путевку в жизнь» благодаря клиническим рекомендациям IUSTI/WHO-2018, в альтернативные схемы которых для лечения БВ был включен деквалиния хлорид. Напротив, в клинических рекомендациях РОАГ-2019 утверждается, что «контролируемых исследований антисептиков деквалиния хлорида и повидон-йода для сравнения их эффективности и безопасности с плацебо или стандартной терапией (метронидазолом или клиндамицином) не проводилось, поэтому они не могут рекомендоваться для лечения и профилактики БВ», что не соответствует действительности. В данном документе рекомендуемым препаратом называется лишь хлоргексидин (суппозитории 16 мг) со ссылкой на единственное российское исследование 2010 г., где показана его эффективность, сравнивая с вагинальным применением метронидазола. Приводится также ссылка на метаанализ, выполненный Verstraelen H. с соавт. (2012) с оценкой двух РКИ, сравнивающих эффективность хлоргексидина в виде суппозитория 150 мг (публикация 1987 г.) и геля 2,5 г на одно введение (2004 г.) с метронидазолом 2 г внутрь однократно и 500 мг вагинально 7 дней соответственно, показавших их сопоставимую эффективность.

Однако в том же метаанализе авторы оценили еще 6 клинических исследований (КИ) эффективности ПВИ при лечении БВ (1 – неконтролируемое, 3 – в сравнении с бензидамином, деквалиния хлоридом и пробиотиком и 2 – плацебо-контролируемых), о которых авторы КР не упоминают. В этих исследованиях показана эффективность ПВИ в диапазоне от 73,3 до 90 % (для сравнения в этом же обзоре: эффективность деквалиния хлорида – 82,2 %, хлоргексидина в свечах – 84 %). В данном обзоре приводятся результаты еще одного многоцентрового РКИ с двойным слепым контролем, с прямым сравнением местного лечения вагинальных инфекций различной этиологии деквалиния хлоридом (10 мг) и ПВИ (200 мг), курсом 1 раз в день 6 дней для обоих препаратов, эффективность которых в лечении БВ составила 82,2 и 76 % соответственно, неспецифического вагинита – 53,5 и 60 %, КВВ – 78,3 и 60 % без статистически значимой разницы, т. е. результаты сопоставимы. Переносимость исследуемых препаратов составила 96,6 и 95,7 % соответственно. Отмечено, что при использовании хлоргексидина были зарегистрированы побочные эффекты в виде жжения во влагалище у 20 % испытуемых.

В российском исследовании, в котором применяли ПВИ (свечи Бетадин), у 96,7 % пациенток с БВ при контрольном обследовании через месяц после терапии полностью отсутствовали клинические симптомы и у 93,4 % – отмечен нормальный микробный пейзаж влагалища; у пациенток с микст-инфекцией клинические симптомы были купированы у 80 % пациенток, биоценоз влагалища восстановлен у 64 % женщин (Логутова Л.С., 2005).

Интересными представляются результаты прямого сравнительного исследования действия ПВИ (10 % раствор) и хлоргексидина (0,5 % раствор) для обработки влагалища перед оперативным родоразрешением в сравнении с физиологическим раствором – подавление роста колоний через 5–10 мин после применения было наиболее выраженным под действием ПВИ и отмечено устранение более чем 99,9 % аэробных и анаэробных бактерий против аналогичного результата в отношении аэробных бактерий при обработке хлоргексидином (99,8 %), но не анаэробных, подавление роста которых отличалось незначительно от физиологического раствора (Тютюнник В.Л., 2018).

Полученные результаты объяснимы фармакологическими свойствами изучаемых антисептиков при рассмотрении спектра их антимикробной активности. Так, согласно реестру ЛС, хлоргексидина биглюконат проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, оказывая бактерицидное, фунгицидное и вирулицидное действие (в отношении липофильных вирусов), деквалиния хлорид активен в отношении большинства грамположительных бактерий, *Staph. aureus*, анаэробов *Peptostreptococcus*, грибов рода *Candida* (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis*), грамотрицательных бактерий *G. vaginalis*, *E. coli* и др., простейших (*Trichomonas v.*), тогда как ПВИ является бактерицидным средством более широкого спектра действия, способным инактивировать бактерии (в том числе *Gardnerella v.*, *E. coli*, *Staph. aureus*, хламидии, уреоплазмы), грибы (*C. albicans*, *C. non-albicans*, дерматофиты и др.), простейшие и некоторые вирусы, что обеспечивает его эффективность в составе свечей Бетадин и возможность применения при таких заболеваниях, как: вагиниты любой этиологии (бактериальной, грибковой, в том числе вызванных *C. non-albicans*, трихомонадной); **бактериальный вагиноз; вагиниты сочетанной этиологии**; хламидийная, уреоплазменная и микоплазменная инфекция (в комплексе этиотропной терапии); генитальный герпес (снижает титры вируса герпеса 2-го типа на 92 %) и остроконечные кондиломы (в качестве местного этиотропного препарата и для профилактики суперинфекции) (Gimes G., 1997).

ПВИ (суппозитории Бетадин) имеет большое значение в прегравидарной деконтаминации микроорганизмов, а также может применяться с целью лечения БВ и сочетанных вагинитов до 3 мес беременности, когда нежелательно использовать антибактериальные препараты (клиндамицин, метронидазол). По мнению Тютюнник В.Л. с соавт. (2018), при необходимости лечение с помощью ПВИ возможно под индивидуальным контролем и в другие сроки беременности [прим.: вне инструкции]. Авторами были обследованы 57 беременных с неспецифическим вагинитом на сроке гестации 34–36 нед. У 100 % пациенток через 1 мес после терапии полностью отсутствовали клинические симптомы заболевания, у 83 % нормализовался микробиоценоз влагалища. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток (Тютюнник В.Л., 2018).

Gimes G. с соавт. (1997) изучили влияние ПВИ на плод и новорожденного при лечении БВ и грибковых инфекций влагалища на 37–40 нед беременности с отличным терапевтическим результатом. Уровни тиреотропного гормона измерялись в сыворотке крови новорожденных через 4–5 дней после родов, признаков гипотиреоза не наблюдалось. Авторы рекомендовали 7-дневный курс лечения ПВИ для профилактики внутриматочных инфекций,

лечения смешанных (бактериальных, микотических) вагинальных инфекций и восстановления нормального биотопа, так как риск гипотиреоза является очень низким у новорожденных.

Метаанализ, сравнивающий эффективность нескольких антисептиков и метронидазола с физиологическим раствором (или без) путем орошения влагалища в предоперационной подготовке, показал, что ПВИ в большей степени способствовал снижению риска эндометрита (ОШ 0,43), послеоперационных раневых инфекций (ОШ 0,48) и лихорадки (ОШ 0,58), а также риск эндометрита у рожениц (ОШ 0,42) и при преждевременном разрыве плодных оболочек (ОШ 0,21) (Roedcker J.T., 2019).

Систематический обзор и метаанализ ( $n = 7\ 038$ ), в котором сравнили 17 исследований с использованием ПВИ, 3 – с хлоргексидином и одно – с бензалкония хлоридом, опубликованный в 2014 г. Naas D.M. с соавт. показал, что применение антисептиков снижает риск эндометрита после кесарева сечения (ОШ 0,41), раневой инфекции (ОШ 0,62), лихорадочного состояния (ОШ 0,64) и является простым и хорошо переносимым способом снизить вероятность развития инфекции после кесарева сечения.

Ряд исследований Тихомирова А.Л. с соавт. (2014 г. и др.) свидетельствуют о необходимости применения ПВИ в оперативной гинекологии для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, так как введение АБ до операции не оправдано.

В рандомизированном сравнительном исследовании лечение БВ деквалиния хлоридом имело такую же эффективность, как и крем клиндамицин – 79,5 и 78,4 % соответственно, с показателем КВВ после лечения 2,5 и 7,7 % соответственно (Weissenbacher E.R., 2012). Сравнительная оценка эффективности и длительности терапевтического эффекта деквалиния хлорида и клиндамицина при дисбиозе влагалища показала сопоставимость результатов (элиминация *G. vaginalis* и их отсутствие через 1 и 3 мес после лечения у 81 и 73 % пациенток, получавших деквалиния хлорид и у 86 и 69 % – у получавших клиндамицин соответственно с аналогичной динамикой в отношении других БВ-ассоциированных бактерий (Хурасёва А.Б., 2018). Деквалиния хлорид эффективен в уничтожении *G. vaginalis* и БВ-ассоциированных биотипов, влияя как на их биомассу, так и на метаболическую активность, а также вызывает нарушение архитектуры биопленок (Gaspar C., 2021).

Хлоргексидин (в виде геля) оказался также эффективен, как и метронидазол: у пациенток с БВ – на 4-й неделе были клинически излечены 93 и 74 % пациенток соответственно (Molteni B., 2004), а средний балл удовлетворенности составил 8,9 и 8,7 соответственно (Mirzaeei S., 2021). На ощущение жжения после вагинального применения хлоргексидина жаловались 10 % пациенток. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина (суппозитории) и метронидазола (суппозитории) при лечении БВ, выполненного Кира Е.Ф. (2010), показали отличный и хороший эффекты у 96,7 и 83,3 % пациенток соответственно, через 1 мес – у 96,7 и 93,4 % соответственно.

**Режим использования и комплаентность.** Применение ЛС 1 раз в сутки курсом не более 6–7 дней является наиболее приемлемым. В исследовании Носенко Е.Н. с соавт. (2018) все женщины сочли приемлемым для себя использовать препарат на основе ПВИ как с лечебной, так и с профилактической целью.

**Влияние антисептиков на лактобактерии.** Известно, что некоторые антибактериальные ЛС местного действия могут препятствовать росту лактобактерий и даже подавлять его, усугубляя нарушение баланса микрофлоры влагалища (так, МИК, подавляющая 90 % штаммов лактобактерий, для клиндамицина составляет от 0,023 до 0,125 мкг/мл, что обуславливает частые суперинфекции и рецидивы в отличие от метронидазола, для которого МИК >256 мкг/мл) (De Backer E., 2006).

Отсутствие влияния на лактобактерии должно быть критерием выбора ЛС для терапии влагалищных инфекций.

Тестирование *in vitro* 17 антимикробных и антифунгальных препаратов (в том числе 3 антисептиков) позволило определить, что у двух из них (ПВИ и комбинация хлорхинальдол/проместрин) показатели минимального ингибирующего разведения намного превышают пороговое значение 0,8 %, что характеризует **отсутствие влияния на рост исследуемых лактобактерий** (табл. 4.6), тогда как для хлоргексидина глюконата в отношении *L. gasseri* он был ниже указанного порога (Neut C., 2015).

Отсутствие влияния на лактобактерии подтверждается РКИ, в котором проведено изучение эффективности свечей с ПВИ (Бетадин) для лечения БВ по сравнению с капсулами, содержащими лактобактерии *Döderlein Med* (Wewalka G., 2002). Показано увеличение количества лактобактерий во влагалище на 8-й день после нача-

**Таблица 4.6.** Минимальное ингибирующее разведение фармацевтических продуктов для 3 штаммов лактобактерий (Neut C. et al., 2015)

Активный ингредиент	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. jensenii</i>
Хлорхинальдол/проместрин	50	25	1,56
Повидон-йод	12,5	12,5	6,25
Хлоргексидин глюконат	1,56	0,4	1,56

*Примечание.* Высокие значения разведения тестируемых препаратов (более порога 0,8 %) свидетельствуют о высокой устойчивости лактобактерий к ним.

ла лечения пробиотиком, но снижение на 15-й день. Наоборот, у пациенток, получавших ПВИ, количество лактобактерий несколько уменьшилось на 1-й неделе, но увеличилось на 2-й. Количество УПМ (*Gardnerella*, *Bacteroides* и др.) уменьшилось в большей степени и с более длительным эффектом после лечения ПВИ, чем пробиотиком. Вывод, сделанный авторами, представляется важным: количество нативных (собственных) лактобактерий быстро растет, и они повторно колонизируют влагалище после лечения ПВИ и, следовательно, нет необходимости дополнительно использовать пробиотики. Данный эффект объясняют тем, что под влиянием ПВИ кислотность вагинальной среды нормализуется, что и создает условия для быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища и является фактором, препятствующим развитию рецидивов вагинальной инфекции после лечения. Это положение подтверждается исследованием Богомазовой И.М. с соавт. (2014), в котором независимо от схемы лечения ПВИ с последующим применением пробиотиков или без них при контрольном исследовании у 69 % женщин титр лактобактерий был в пределах нормы.

Исследований влияния деквалиния хлорида на лактобактерии не найдено. Однако, по мнению Потапова В.А. (2018): «После успешной эрадикации возбудителя [прим.: деквалиния хлоридом] решающее значение для долгосрочного успеха лечения приобретает последующая восстановительная терапия пробиотиками, направленная на коррекцию дисбиоза влагалища». Другие авторы придерживаются такого же мнения.

### **Другие альтернативные средства. Пробиотики**

Для восстановления микрофлоры используют три группы средств: пробиотики, пребиотики и синбиотики. **Пробиотики** – это живые непатогенные микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах восстанавливают микробиоценоз (нормализуют микрофлору ЖКТ) и дают оздоровительный эффект для организма человека. **Пребиотики** – углеводы, которые не расщепляются в верхних отделах ЖКТ, и другие продукты, которые являются источником питания для нормальной микрофлоры кишечника. **Синбиотики** – это физиологически функциональные пищевые ингредиенты, включающие в себя комбинацию пребиотиков и пробиотиков (пробиотических культур вместе со стимулирующим их размножение субстратом), которая обладает свойством взаимного усиливающего (положительного) воздействия на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Из них пробиотики – наиболее изучены в настоящее время.

**Обоснование.** Концепция пробиоза была предложена в начале XX в. Нобелевским лауреатом в области физиологии и медицины Мечниковым И.И. (1908). Vanbelle M. с соавт. (1990) определили понятие «пробиотик»: в переводе с греческого «pro-» значит для, «bios» – жизнь, т. е. препарат для жизни. В отличие от АБ пробиотики не оказывают отрицательного воздействия на нормальную микрофлору, поэтому их широко применяют для профилактики и лечения дисбиозов. Мечников И.И. еще в 1903 г. предложил использовать микробные культуры-антагонисты для борьбы с болезнетворными бактериями. Он рекомендовал употреблять йогурт, обогащенный культурой *Lactobacillus bulgaricus*, для профилактики различных заболеваний и продления жизни.

В 20-е годы XX столетия профессором Смородинцевым А.А. был изобретен вагозан – культура собственных лактобактерий, выделенных из влагалища или ЖКТ и выращенных в достаточном количестве в питательном «бульоне». Профессор Ленцнер А.А. из Тарту (Эстония) считал, что одной из немаловажных возможностей усиления защитной функции лактофлоры влагалища является использование пробиотиков (эубиотиков).

Эффективность пробиотических препаратов, как было показано позднее, в первую очередь зависит от входящих в их состав штаммов лактобактерий, высокоактивных к определенным возбудителям. Предлагалось соединять пробиотики с гормонами и некоторыми антимикробными химиопрепаратами. В последнем случае необходимы штаммы лактобактерий, устойчивые к соответствующему препарату.

В связи с этим появилось два направления в изучении пробиотиков. По мнению ряда исследователей, пробиотики могут быть альтернативой лечению АБ, особенно учитывая их низкую эффективность, отсутствие воздействия на биопленки, уничтожение комменсальных лактобактерий (клиндамицин), индукцию устойчивости к АБ и краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты (Hemalatha R., 2012; Tomusiak A., 2015; Reid G., 2017). Другие авторы считают, что лечение БВ должно включать АБ, а пробиотики необходимо вводить в схему лечения в качестве дополнительного воздействия после АБТ для восстановления численности лактобактерий и профилактики рецидивов (Кира Е.Ф., 2010).

**Пробиотические бактерии.** По определению ВОЗ, пробиотики – это апатогенные бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры. По данным Kechagia M. с соавт. (2013), пробиотические микроорганизмы, которые обладают полезными свойствами, включают виды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и некоторые конкретные штаммы *Escherichia coli*, а пробиотики подразделяются на три основные группы: *лактобактерии*, *бифидобактерии* и другие (Maftei N.M., 2024).

Хотя ЖКТ является местом, где лактобактерии демонстрируют наибольшую пользу, сообщалось о пробиотическом применении некоторых штаммов лактобактерий на других участках тела. К ним относятся профилактика и лечение урогенитальных заболеваний и БВ у женщин, атопических заболеваний, пищевой гиперчувствительности и кариеса зубов (Segers M.E., 2014).

Из сотен пробиотических продуктов, содержащих *Lactobacillus*, лишь немногие содержат идентифицируемые штаммы, о которых есть опубликованные данные, подтверждающие их полезность для человека. Из них *L. rhamnosus GR-1*, *L. fermentum RC-14* (позднее названы *L. reuteri RC-14*) и *L. fermentum B-54* – виды, которые чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза (Reid G., 2001). Обнаружено, что эти штаммы прилипают к вагинальным клеткам и создают прочную биопленку на эпителии влагалища, гемагглютинируют эритроциты и продуцируют биосурфактанты (белок 29-кDa), приводят к поддержанию низкого pH и производству антимикробных веществ, таких как кислоты и перекись водорода.

Проведено тестирование *L. crispatus CTV05* для интравагинального введения, но только после АБТ острого эпизода инфекции мочеполовых путей (Kwok L., 2006).

Изучена также антимикробная активность комбинации двух пробиотических штаммов – *L. rhamnosus HN001* и *L. acidophilus GLA-14* – для приема внутрь, и было показано, что они обладают ингибирующей активностью в отношении анаэробных (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и аэробных (*S. aureus* и *E. coli*) бактерий, выявлена колонизация этими лактобактериями влагалища у здоровых добровольцев (Bertuccini L., 2017).

*In vitro* была показана способность *L. casei rhamnosus Doderleini Lcr35* прикрепляться к цервиковагинальным клеткам и его антагонистическая активность против патогенов, связанных с вагинозом (Coudeyras S., 2008).

**Пробиотические препараты.** Это пищевые продукты, ЛС или биологически активные добавки в виде монокультур или комбинированных культур на основе живых представителей резидентной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков) или непатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромицет.

В табл. 4.7 представлены основные пробиотики, применяемые для коррекции влагалищной микрофлоры.

Предполагается, что адгезия лактобактерий к клеткам эпителия влагалища и дальнейшая колонизация слизистой оболочки ограничивает избыточный рост патогенных микроорганизмов – с одной стороны, и оказывает прямое подавление роста и размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – с другой (Савичева А.М., 2014).

Целью применения пробиотиков при БВ является восстановление нормальной микробиоты влагалища и профилактика рецидивов заболевания.

Изучено несколько подходов – пробиотики в качестве альтернативы АБ, двухэтапная терапия с последовательным применением АБ и пробиотика и одновременное их использование.

Таблица 4.7. Пробиотики, применяемые для коррекции биоценоза влагалища

Способ введения	Содержащие лактобактерии	Содержащие бифидобактерии	Комбинированные
Вагинально (суппозитории, порошок)	<i>L. acidophilus</i> не менее $1 \times 10^7$ <i>L. acidophilus</i> не менее $1 \times 10^{10}$ <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i> не менее $1 \times 10^8$	<i>Bifidobacterium bifidum</i> не менее $1 \times 10^7$ , порошок (фл.)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> не менее $1 \times 10^7$ , лизоцима гидрохлорид 10 мг <i>L. acidophilus</i> не менее $1 \times 10^8$ и 0,03 мг эстриола <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i> не менее $2 \times 10^7$ , 2 мг прогестерона, 0,2 мг эстриола <i>L. acidophilus</i> не менее $1 \times 10^7$ , белки, цитокины, витамины и минералы
Внутрь (таблетки, капсулы)	<i>L. acidophilus</i> не менее 2 млрд КОЕ, таблетки <i>L. acidophilus</i> не менее $1 \times 10^7$ , полисахарид кефирного грибка ( $0,4 \pm 0,1$ ) мг, капсулы <i>L. acidophilus</i> La-14 не менее $2,0 \times 10^9$ , <i>L. rhamnosus</i> HN001 не менее $0,5 \times 10^9$ , капсулы <i>L. rhamnosus</i> GR-1 и <i>L. reuteri</i> RC-14 более $1 \times 10^9$ , желатиновые капсулы	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Strept. thermophilus</i> 5 млрд, капсулы <i>Bifidobacterium bifidum</i> не менее 500 млн КОЕ, капсулы	<i>L. acidophilus</i> (sp. <i>L. gasseri</i> ) не менее $4,5 \times 10^7$ <i>Bifidobacterium infantis</i> не менее $3,0 \times 10^7$ <i>Enterococcus faecium</i> не менее $4,5 \times 10^7$ (общее количество не менее $1,2 \times 10^7$ КОЕ/капс), капсулы <i>Enterococcus faecium</i> ENCfa-68 не менее $1 \times 10^7$ , <i>Bifidobacterium longum</i> BB-46 не менее $1 \times 10^7$ , капсулы

### Эффективность пробиотиков для альтернативного лечения бактериального вагиноза.

Первый систематический обзор, посвященный применению пробиотиков, опубликованный в 2007 г. (Falagas M.E.) и объединивший клинические исследования с 1990 г. не показал убедительных данных в пользу вагинально вводимых в течение 6–12 дней *L. acidophilus*, по сравнению с эффектом плацебо или эстрогена. Тем не менее исследования *in vitro* показали, что определенные специфические штаммы лактобактерий способны ингибировать адгезию *G. vaginalis* к вагинальному эпителию и/или продуцировать перекись водорода, МК и/или бактериоцины, которые ингибируют рост бактерий, вызывающих БВ. С другой стороны, пероральное введение *L. acidophilus* или *L. rhamnosus* GR-1 и *L. fermentum* RC-14 в течение 2 мес вызывало увеличение лактобактерий во влагалище и восстановление нормальной микрофлоры значительно чаще, чем плацебо, уксусная кислота или без лечения. Таким образом, был сделан вывод о том, что, хотя имеющиеся результаты, касающиеся эффективности введения лактобактерий для лечения БВ, в основном – положительные, еще нельзя окончательно сделать заключение, что пробиотики полезны для этой цели.

Эксперты Кокрановского сообщества (Senok A.C., 2009) пришли к выводу, что результаты исследований не дают достаточных доказательств «за» или «против» рекомендации пробиотиков для лечения БВ. Режим метронидазол/пробиотик и пробиотик/эстриол казались в то время многообещающими, но необходимы были хорошо спланированные РКИ со стандартизированными методологиями и большим размером выборки пациентов.

Большинство клинических испытаний, рассмотренных в следующем обзоре, выполненном Mastromarino P. с соавт. (2013), дали положительные результаты. Проводились исследования с использованием пробиотических препаратов, содержащих различные дозы лактобактерий. Они позволили предположить, что помимо характеристик штамма количество экзогенно нанесенных лактобактерий может играть роль в эффективности продукта. Однако существенная неоднородность в продуктах, методологиях испытаний и результатах измерений снова не дали достаточных доказательств «за» или «против» рекомендации пробиотиков для лечения БВ.

Дальнейшее изучение пробиотиков для восстановления микрофлоры во влагалище привело к пониманию разницы в эффективности в зависимости от способа введения. Обзор Nomaouni A. (2014) позволил сделать более убедительные выводы: внутренний прием *L. acidophilus* или *L. rhamnosus* GR-1 и *L. fermentum* RC-14 в дозе не менее  $10^{6-7}$  КОЕ/день в течение 2 мес дает лучшие результаты и является более эффективным в про-

филаксии рецидивов БВ и/или усилении колонизации влагалища лактобактериями и восстановлении нормального вагинального микробиоценоза. Тем не менее имеющиеся данные указывали на то, что определенные штаммы лактобактерий, вводимые интравагинально, способны колонизировать влагалище и требуют дальнейшего изучения.

Приведем результаты наиболее убедительных исследований, выполненных за последние 10 лет.

**Вагинальное использование пробиотиков.** Эффективность лактобактерий изучалась в двойном слепом исследовании, в котором было показано, что применение пробиотика вагинально, содержащего несколько штаммов лактобактерий, позволило добиться восстановления микрофлоры только у 32 % пациенток с БВ (Hemalatha R., 2012).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Tomusiak A. с соавт. (2015) изучали степень и устойчивость колонизации влагалища по крайней мере одним штаммом *Lactobacillus* из активного продукта. Пробиотик вводили в течение 7 дней, после окончания введения колонизация лактобактериями наблюдалась у 82 % женщин, но уже через 8 дней сохранялась только у 47,5 %.

Van de Wijgert с соавт. в своем систематическом обзоре, опубликованном в 2020 г., проанализировали 22 пробиотика для вагинального введения, содержащих различные штаммы *Lactobacillus* (некоторые с дополнительными активными ингредиентами), и обнаружили их во влагалище лишь в период лечения, но они никогда не сохранялись дольше, что позволяет предположить, что экзогенные лактобактерии не колонизируют влагалище.

Авторы недавнего исследования (Jepsen I.E., 2022) утверждают, что введение пробиотиков во влагалище не может быть эффективным средством модуляции вагинального микробиома – микробиота улучшилась после вмешательства в группе лактобактерий у 28,9 % пациенток, в группе плацебо – у 40,0 % без существенной разницы между ними (ОР 0,72, 95 % ДИ 0,38–1,38), при этом спонтанное улучшение наблюдалось в 34,2 % случаев в течение от 1 до 3 мес.

Причины низкой эффективности вагинальных пробиотиков в качестве альтернативной терапии БВ называют следующие:

- экзогенные лактобактерии не способны продолжать расти и **не колонизируют влагалище** (после введения во влагалище они адгезируются на поверхности эпителия, но из-за процессов регенерации и слущивания их присутствие весьма ограничено по времени);
- собственные лактобактерии пациенток могут вступать в **конкурентные взаимоотношения** с пробиотическими штаммами лактобактерий;
- присутствующие *Candida* способны **противодействовать снижению pH** (*Candida* нейтрализует аммиаком избыток продуцируемой МК).

Между тем, лактобактерии показали свою потенциальную пользу для иммуномодуляции в нескольких исследованиях – наблюдалось снижение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (Hemalatha R., 2012; Tomusiak A., 2015).

**Пробиотики для внутреннего приема.** Существуют определенные критерии, по которым пробиотик для внутреннего приема должен считаться эффективным. К ним относятся высокая устойчивость к кислотам ЖКТ и способность выживать в ЖКТ, отсутствие каких-либо переносимых генов устойчивости к АБ и способность проявлять явные преимущества для хозяина (Montalban-Arques A., 2015).

По сообщению Reid G. (2017), *L. rhamnosus* GR-1 были выделены из дистальных отделов уретры здоровых женщин: они активны в отношении грамотрицательных бактерий, обладают выраженной устойчивостью к действию спермицидов, а кроме того способны вырабатывать особые бактерицидно-подобные вещества. *L. reuteri* RC-14, выделенные из влагалища здоровых женщин, имеют выраженную активность в отношении кокковой флоры и способны вырабатывать перекись водорода. *L. reuteri* RC-14 может влиять на разнообразие, состав и метаболическую функцию кишечных, оральных и вагинальных микробиот, продуцируя антимикробные молекулы, такие как органические кислоты, этанол и реутерин. Эти эффекты в значительной степени специфичны для данного штамма (Yang S., 2015; Rodenas G.C.L., 2016; Galley J.D., 2017; Su Y., 2017).

Доказано, что оба штамма фиксируются на клетках вагинального эпителия, т. е. обладают высокими адгезивными свойствами, и активно размножаются. Кроме того, они обладают и антиадгезивными свойствами, вытесняя патогенные и условно-патогенные бактерии со своей «территории» и препятствуя их закреплению на поверхности слизистой оболочки за счет выработки специфического поверхностно-активного белка. Такая

активность проявляется в отношении целого ряда хорошо известных патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *Candida* spp. и др. Таким образом, осуществляется дополнительная защита уrogenитального тракта от инфекции.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование среди здоровых женщин, которым ежедневно давали оральные капсулы, содержащие *L. rhamnosus* GR-1 и *L. fermentum* (*reuteri*) RC-14, в течение 60 дней, выявило значительное увеличение влагалищных лактобактерий на 28-й и 60-й день и значительное уменьшение дрожжей и *E. coli* (Reid G., 2003б). То есть комбинация *Lactobacilli* штаммов GR-1 и RC-14 была синергичной, демонстрируя, что объединение двух пробиотических штаммов может быть полезным для лечения бактериальных вагинальных инфекций (Martinez R.C., 2009).

Применение препарата позволяет подавить рост патогенной и условно-патогенной флоры, добиться улучшения общего самочувствия пациенток и значительно (на 80 % и более) снизить количество рецидивов заболевания (Anukam K., 2006; Vujic G., 2013).

Среди женщин с промежуточной вагинальной флорой пробиотики, содержащие указанные виды, увеличивали содержание нормальной вагинальной флоры (ОШ 2,4;  $p = 0,01$ ) и значительно увеличивали число пациенток с нормальным pH влагалища (ОШ 3,8;  $p = 0,02$ ) (Hummelen R., 2010).

При обследовании здоровых женщин вагинальная флора, оцененная по шкале Nugent, была нормальной только у 40 % пациенток, и у 33 % – был ББВ. У 90 % пациенток, принимавших пробиотик, содержащий *L. rhamnosus* / *reuteri* перорально каждый день в течение 28 дней установлена здоровая вагинальная флора, а у 64 % пациенток с БВ в течение 1 мес достигнут нормальный или промежуточный тип мазка. Это исследование подтверждает потенциальную эффективность перорально вводимых лактобактерий как средства для восстановления и поддержания нормальной уrogenитальной флоры (Gardiner G.E., 2002).

Целью исследования Cianci A. с соавт. (2008) было изучение эффективности применения *L. rhamnosus* / *reuteri*, вводимых перорально (по 2 таблетки в день 15 дней) в лечении и профилактике БВ и вагинита и их рецидивов. В конце исследования 92 % пациенток имели полную реколонизацию лактобактерий, что, по мнению авторов, имеет значение в профилактике рецидивов, поскольку происходит восстановление вагинальной экосистемы.

Авторы, исследовавшие лактобактерии, выделенные из влагалища, установили их способность выживать при транзите через ЖКТ и связь с колонизацией ими влагалища (Morelli L., 2004).

О первых клинических доказательствах того, что пробиотические лактобактерии могут быть «доставлены» во влагалище после перорального приема сообщили Reid G. с соавт. (2001в). У 10 женщин с рецидивирующим дрожжевым вагинитом, БВ и ИМП штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, даваемые 2 раза в день в течение 14 дней, были извлечены из влагалища и идентифицированы по морфологии и молекулярному типированию в течение 1 нед после начала терапии. В 6 случаях ББВ или промежуточный БВ (на основании оценки по Nugent) разрешился в течение 1 нед после терапии (Yang Y., 2001; Reid G., 2001б).

Представлены доказательства на основе молекулярной биологии, что штаммы RC-14 и GR-1, выбранные в качестве уrogenитальных пробиотиков, сохраняются во влагалище человека длительное время и могут быть более подходящими для колонизации влагалища, по сравнению с *L. rhamnosus* GG. Это подчеркивает важность правильного выбора штаммов для пробиотического применения (Gardiner G.E., 2002).

В качестве оптимальной лекарственной формы были выбраны безжелатиновые капсулы, в которых содержится строго определенная доза лактобактерий в равной пропорции и не менее  $10^9$  КОЕ/мл. В кислой среде желудка оболочка капсулы растворяется, но находящиеся в ней лактобактерии остаются живыми вследствие защитного действия полисахаридного матрикса, который растворяется только в двенадцатиперстной кишке, где кислотно-щелочной баланс близок к нейтральному. Здесь происходит высвобождение бактерий в просвет кишечника. Продвигаясь далее по ЖКТ, лактобактерии достигают дистальных отделов кишечника и ввиду анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища успешно заселяют уrogenитальную зону (Reid G., 2001в).

Эффективность другого комбинированного пробиотического средства в составе *L. acidophilus* LA-14 и *L. rhamnosus* HN001 была продемонстрирована в эксперименте на мышах – введение лактобактерий способствовало колонизации ими влагалища, ослабляло вагиноз, вызванный *G. vaginalis*, регулируя как вагинальные, так и системные врожденные и адаптивные иммунные реакции, а не прямую конкуренцию или уничтожение *G. vaginalis* во влагалище; пероральное введение было более эффективным против БВ, индуцированного

*G. vaginalis*, чем интравагинальное введение (Jang S.E., 2017). Антимикробная активность комбинации этих двух штаммов была показана *in vitro* против четырех различных возбудителей, вызывающих как БВ (*G. vaginalis* и *A. vaginae*), так и аэробный вагинит (*Staph. aureus* и *E. coli*) методом совместного культивирования (Bertuccini L., 2017).

Пероральное употребление комбинации двух пробиотиков *L. acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* HN001 и бычьего лактоферрина в течение 2 нед изучалось на здоровых добровольцах, и у значительного числа из них наблюдалось повышение уровней вагинальных *L. rhamnosus* на 7-й и 21-й дни и *L. acidophilus* — на 14-й и 21-й дни (De Alberti D., 2015).

В клинических руководствах про биотическим продуктам США и Канады 2020 г. применение оральных и вагинальных форм пробиотиков на основе *Lactobacillus* для лечения БВ и КВВ отнесено к уровню доказательности рекомендации I–II, причем в отношении штаммов *L. rhamnosus* GR1 и *L. reuteri* RC14 — уровень доказательности I (Леонова М.В., 2020).

**Эффективность пробиотиков для профилактики рецидивов БВ после антибактериальной терапии (двухэтапный подход).** Впервые рекомендации по двухэтапному ведению пациенток с дисбиозом влагалища (а именно с БВ) появились в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» в 2019 г. с указанием необходимости применения на втором этапе в рекомендуемых схемах лечения препарата, содержащего лактобактерии (*Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* Lcr-35) или в альтернативных схемах (*Lactobacillus acidophilus*) с целью восстановления микробиоценоза влагалища после применения АБ.

В клинических исследованиях среди пациенток, получавших препарат, содержащий *L. casei rhamnosus Doderleini* Lcr-35 (LCR35), в течение 7 дней после АБТ у 83 % против 35 % в контрольной группе наблюдались снижение показателя Ньюджента как минимум на 5 баллов и восстановление микробиоценоза влагалища (Petricevic L., 2008). В публикации Кира Е.Ф. (2017) показано, что препарат, содержащий LCR35, улучшает результаты терапии и способствует нормализации микробиоценоза влагалища. Однако в обоих исследованиях отдаленные результаты (сохранение колонизации лактобактериями) и частота рецидивов не были представлены.

Coudeyras S. с соавт. (2008) в исследовании *in vitro* показали способность LCR35 прикрепляться к цервиковагинальным клеткам и их антагонистическую активность против патогенов, связанных с вагинозом. В анализах совместного культивирования наблюдалось снижение скорости деления *P. bivia*, *G. vaginalis* и *C. albicans*, начиная с 4 ч инкубации, бактерицидная активность была обнаружена в период от 8 до 24 ч инкубации для всех возбудителей, при этом штамм *Prevotella* был наиболее восприимчивым (снижение количества жизнеспособных бактерий на 4 log<sub>10</sub> единиц).

Долгосрочные эффекты вагинальных пробиотиков тщательно не изучены. Одно исследование, проведенное Larsson P.G. с соавт. (2011) при длительном наблюдении в течение 24 мес, выявило, что рецидивы БВ снижались у женщин, получавших метронидазол и клиндамицин с последующим применением вагинальных капсул, содержащих различные штаммы лактобактерий. Та же группа дополнительно исследовала эффект комбинирования вагинальных пробиотиков после антимикробного лечения у женщин, страдающих БВ и рецидивирующим КВВ (Pendharkar S., 2015). Женщины наблюдались до 12 мес после лечения, и использование пробиотиков увеличило показатель излечения до 89 % через 12 мес для КВВ и до 67 % для БВ. Однако авторы обзора 2023 г. делают следующий вывод: несмотря на некоторый успех в исследованиях пробиотиков, клиническое применение их очень ограничено и не имеет надлежащих доказательств в поддержку систематического использования. Ожидается, что частота излечения, зарегистрированная сразу после лечения противомикробными препаратами отдельно или вместе с пробиотиками, будет выше, чем частота излечения, зарегистрированная через несколько недель после прекращения лечения из-за влияющих физиологических факторов и факторов образа жизни (Pendharkar S., 2023).

Второй вариант — использование пробиотиков, принимаемых внутрь, для предотвращения рецидивов БВ после первого этапа лечения антимикробными средствами продемонстрировал переменные результаты, но с общим выводом в пользу такого подхода (Menard J.-P., 2011).

**Одновременное применение АБ и пробиотиков для восстановления нормальной микробиоты влагалища.** В отличие от российских рекомендаций (применение вагинальных свечей, содержащих лактобактерии, на втором этапе лечения после завершения этиотропной терапии), зарубежные исследователи считают,

что одновременное применение метронидазола с пробиотиками для приема внутрь увеличивает продолжительность ремиссии для БВ (на 51 %) и для аэробного вагинита (на 71 %) (Heczko P.B., 2015). Вагинальные пробиотики уступают этому действию пероральным – снижают частоту рецидивов БВ на 20,5 %, удлиняют продолжительность ремиссии на 28 % по сравнению с плацебо (Bohbot J.M., 2017).

Метаанализ исследований, выполненный в 2020 г., выявил выраженный эффект в отношении восстановления нормальной микробиоты влагалища через 1 мес при лечении БВ пробиотиками в сочетании с АБ по сравнению с АБ и плацебо (ОШ 4,55, 95 % ДИ 1,44–14,36) (Jeng H.-S., 2020). Один из самых последних метаанализов, опубликованных по этой теме в 2021 г. (Muñoz-Barreno A., 2021), показал, что клиническое излечение БВ было достигнуто при местном или пероральном введении АБ в сочетании с пробиотиками, вводимыми интравагинально, по сравнению с лечением всеми другими методами лечения.

Результаты клинических исследований эффективности пробиотика, содержащего штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 показали, что он позволяет подавить рост патогенной и условно-патогенной флоры, добиться улучшения общего самочувствия пациенток и значительно (на 80 % и более) снизить количество рецидивов заболевания (Vujic G., 2013; Anukam K., 2006).

Работы McMillan A. с соавт. (2011), выполненные *in vitro*, демонстрируют эффективность штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, сравнимую с метронидазолом по отношению к *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Были также получены определенные доказательства того, что пробиотики, содержащие *L. rhamnosus/reuteri*, в сочетании с антимикробными препаратами (метронидазол) могут оказать более выраженный эффект в отношении биопленок, образованных патогенными анаэробами.

В работе других авторов клиническое применение метронидазола (500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней) в сочетании с пробиотиком внутрь (1 капсула, содержащая *L. rhamnosus/reuteri*) 2 раза в день в течение 30 дней обеспечило более высокую эффективность по сравнению с приемом одного метронидазола (Anukam K., 2008).

Martinez R.C. с соавт. (2009) в лабораторных условиях установили, что *L. reuteri* RC-14 отдельно и вместе с *L. rhamnosus* GR-1 обладают потенциалом ингибировать рост дрожжей, и их внеклеточный супернатант может усиливать секрецию ИЛ-8 и ИЛ-10 клетками VK2/Е6Е7 (человеческая вагинальная эпителиальная клеточная линия), что, возможно, способствует элиминации *C. albicans* в естественных условиях. Эпителиальные клетки не изменяли уровни ИЛ-6, ИЛ-1а и фактора роста эндотелия сосудов. Через 24 ч совместной инкубации *L. reuteri* RC-14 отдельно и в сочетании с *L. rhamnosus* GR-1 уменьшали количество дрожжевой популяции, извлекаемой из клеток.

Результаты исследования Köhler G.A. с соавт. (2012) подтверждают, что пробиотические штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 способны подавлять рост *C. albicans* и даже могут убивать грибок. Пробиотики были эффективны при низких уровнях pH, аналогичных тем, которые были обнаружены в здоровой вагинальной среде. Chew S.Y. с соавт. (2015) выявили сильную антагонистическую активность против всех протестированных штаммов *C. glabrata*. Эти лактобактерии проявляли противогрибковые эффекты, в том числе связанные с их способностью к агрегации, и их присутствие вызывало прекращение роста и гибель клеток *C. glabrata*.

Еще одно плацебо-контролируемое исследование посвящено изучению влияния *L. rhamnosus/reuteri*, принимаемых по 2 капсулы перорально перед сном, у беременных женщин, с положительным результатом на стрептококки группы В. Результаты колонизации изменились с положительных на отрицательные у 43 % женщин в группе, применявших пробиотик против 18 %, принимавших плацебо ( $p = 0,007$ ) (Ho M., 2016).

В пременопаузе с диагнозом БВ 125 женщин принимали перорально метронидазол (500 мг) 2 раза в день с 1-й по 7-й дни, капсулы с *L. rhamnosus/reuteri* или плацебо с 1 по 30 дни. В конце исследования 88 % женщин в группе, получавших АБ и пробиотик, были вылечены против 40 % женщин, получавших АБ и плацебо. Высокие показатели *Lactobacillus* spp. ( $>10^5$  КОЕ/мл) были извлечены из влагалища 96 % субъектов, получавших пробиотик, по сравнению с 53 % в контроле на 30-й день (Anukam K., 2006).

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании была проведена оценка эффективности пробиотической смеси, включающей *L. acidophilus* GLA-14 и *L. rhamnosus* HN001, в сочетании с бычьим лактоферрином в качестве адьювантной терапии метронидазолом у женщин с рецидивирующим БВ. Пациентки получали метронидазол (500 мг 2 раза в день) в течение 7 дней и были случайным образом распределены для одновременного приема либо пробиотиков с лактоферрином, либо плацебо (2 капсулы в день в течение

5 дней с последующим приемом по 1 капсулы в день в течение 10 дней подряд; индукционная фаза, далее – 1 капсула в день в течение 10 дней подряд каждый месяц (поддерживающая фаза) в течение 6 мес наблюдения, начиная с первого дня менструального цикла). Результаты показали, что симптомы (выделения из влагалища и зуд), показатель Ньюджента были значительно улучшены при использовании смеси пробиотиков в сочетании с лактоферрином, а частота рецидивов в течение 4 мес была в 2,6 раза ниже (33,3 против 87,5 % соответственно), через 6 мес – в 3,4 раза ниже (29,2 против 100 % соответственно) (Russo R., 2019).

Сравнительная эффективность лечения БВ с применением АБ и пробиотиков показана в сетевом метаанализе Muñoz-Barreno A., (2021). Материал: 27 РКИ. Оценка результатов: показатель клинического излечения (контроль – плацебо) (табл. 4.8).

Показана также сравнительная клиническая эффективность лечения БВ с применением АБ и пробиотиков в сетевом метаанализе (Muñoz-Barreno A., 2021). Материал: 57 РКИ. Оценка результатов: показатель клинического излечения (контроль – плацебо) (табл. 4.9). Объединенный показатель клинического излечения составил 75,5 % (от 46,8 до 96,2 %).

**Таблица 4.8.** Эффективность различных схем терапии с использованием АБ и пробиотиков по данным сетевого метаанализа (адаптировано из: Muñoz-Barreno A., 2021)

Препарат 1	Препарат 2	P-балл	p
Метронидазол (местно) + клиндамицин (вн.)	Пробиотик (местно или вн.)	<b>0,92</b>	<b>0,003</b>
Метронидазол (внутри)	Пробиотик (местно или вн.)	<b>0,82</b>	<b>0,01</b>
Метронидазол (местно)	Пробиотик (внутри)	0,68	0,09
Метронидазол (местно) + клиндамицин (вн.)	Нет	0,58	0,24
Клиндамицин (внутри)	Пробиотик (местно)	0,58	0,24
Клиндамицин (местно)	Пробиотик (местно или вн.)	0,48	0,29

**Таблица 4.9.** Клиническая эффективность различных схем терапии с использованием АБ и пробиотиков по данным метаанализа (адаптировано из: Muñoz-Barreno A., 2021)

Препараты	Клиническое излечение, % (95 % ДИ)	p
<i>L. acidophilus</i> (местно) + АБ	<b>90,4</b> (84,9–94,1)	<b>&lt;0,0001</b>
<i>L. rhamnosus</i> + <i>L. reuteri</i> (внутри) + АБ	<b>85,1</b> (62,2–94,9)	<b>0,05</b>
<i>L. rhamnosus</i> + <i>L. reuteri</i> (внутри)	80,8 (62,0–91,6)	0,24
<i>L. rhamnosus</i> (местно) + АБ	77,4 (64,4–86,7)	0,13
<i>L. rhamnosus</i> (местно)	74,8 (63,1–83,7)	0,60

Систематический обзор и метаанализ 14 РКИ (2022) показали, что совместное применение пробиотика и АБ вагинально или внутрь повышает частоту излечения БВ на 20 % (ОР 1,2, 95 % ДИ 1,05–1,43,  $p = 0,009$ ), при этом пробиотик по сравнению с АБ показал одинаковые результаты (ОР 1,1, 95 % ДИ 0,60–2,07,  $p = 0,7$ ) (Chen R., 2022).

В другом систематическом обзоре и метаанализе 10 РКИ (2022) показано снижение риска рецидива БВ через 1 мес после излечения на 45 % (ОР 0,55, 95 % ДИ 0,33–0,91,  $p = 0,03$ ) при применении пробиотика против контроля (плацебо или метронидазол) (Chieng W.K., 2022).

При совместном использовании важен выбор АБ/антисептика с таргетным действием (отсутствие подавляющего действия на лактобактерии).

Таким образом, доказана эффективность применения пробиотиков одновременно с АБТ. Пробиотики в сочетании с АБ повышают результаты лечения при интравагинальном и пероральном приеме, излечивают БВ чаще, чем только АБ, предотвращают рецидивы в долгосрочных наблюдениях.

#### **Дискуссионные вопросы использования пробиотиков для вагинального и внутреннего приема.**

Данный раздел представлен консенсусом экспертов, достигнутым на совещании Совета экспертов «Наука и практика в области применения пробиотиков в акушерстве и гинекологии», состоявшемся в апреле 2021 г.

Местные пробиотики получили наибольшее распространение в гинекологии, поскольку они в большей степени соответствовали выработанным ранее принципам лечения инфекционных и дисбиотических заболеваний нижних отделов полового тракта с использованием антибактериальных средств: преимущественно местное применение, минимальное системное воздействие на организм, безопасность и удобство приема.

Вместе с тем многие местные пробиотики на основе бифидобактерий и лактобацилл обладают недостаточной эффективностью, что привело к распространению полипрагазии в пробиотикотерапии – назначению пациентам одновременно несколько препаратов различного состава.

Прежде всего это касается пробиотиков, созданных на основе монокультуры одного из штаммов лактобактерий, лишенных пребиотической поддержки особенно в тех случаях, когда пробиотики используются в схемах лечения вагинальных инфекций, при которых часто наблюдаются слущивание клеток многослойного плоского эпителия и преобладание во влагалище базальных/парабазальных клеток с низким содержанием гликогена.

Пробиотики на основе сахаролитических бактерий при их местном применении иногда активизируют рост дрожжеподобных грибов и вызывают развитие вульвовагинального кандидоза. Это требует особой осторожности при выборе препарата для пробиотической терапии гинекологических больных, особенно в период беременности.

Введение большого количества экзогенных лактобактерий, которые метаболизируют гликоген из клеток эпителия, преимущественно промежуточных, может привести к их цитолизу с разрушением цитоплазмы и развитию цитолитического вагиноза.

Неудачи, связанные с местным применением пробиотиков, некоторые авторы связывают именно с феноменом отсутствия пассажа лактофлоры по ЖКТ, в процессе которого большинство лактобактерий включается в состав пристеночной кишечной и влагалищной биопленки, а также в единую сигнальную систему опознания микробным сообществом, входящим в состав физиологических биопленок.

Известно несколько поколений пробиотических препаратов для приема внутрь. Если первой генерацией являются монокомпонентные про- и пребиотики, то последнее поколение – это комплексные препараты, которые в своем составе одновременно содержат несколько симбионтных штаммов бактерий и пребиотические компоненты.

Синбиотики за счет синергизма штаммов пробиотической микрофлоры в своем составе имеют больше шансов в сравнении с монокультурами в восстановлении влагалищного микробиотопа. Кроме того, их значительная совокупная биомасса позволяет минимизировать потери при пассаже по ЖКТ и создавать достаточно высокую концентрацию в дистальных отделах кишечника.

Пробиотики, полученные перорально, за счет сложных иммунных, биохимических, гормональных механизмов взаимодействия между кишечником и влагалищем создают условия для его колонизации собственными эндогенными микроорганизмами, в основном лактобактериями.

Действие пробиотиков не ограничено колонизацией влагалища пробиотическими штаммами лактобактерий, они оказывают ряд других полезных плейотропных эффектов:

- корректируют иммунные реакции;
- снижают воспаление;
- оказывают антиканцерогенное действие;
- модулируют экспрессию генов, связанных с ТОЛЛ-подобными рецепторами в плаценте и ЖКТ плода, уменьшая риск развития у него дерматита и других атопических заболеваний;
- влияют на нейрогенез плода.

У пероральных пробиотиков наблюдаются преимущества, по сравнению с вагинальными пробиотиками, в следующих ситуациях:

- во время менструального кровотечения вагинальные пробиотики не используются;
- при некоторых осложнениях беременности (например, при истмикоцервикальной недостаточности, низкой плацентации);
- при отсутствии комфортных условий для интравагинального введения;
- у *virgo* (девственниц);
- при одновременном назначении топических средств (антибактериальных, противогрибковых);
- возможен совместный прием с АБ;
- у пациенток с заболеваниями шейки матки: при планировании аблации/экцизии шейки матки.

Колонизация влагалища происходит в интервале от 30-го до 60-го дня после начала применения перорального пробиотика. Рекомендуемая продолжительность применения – 60–90 дней. Минимальная длительность терапии – 14 дней.

**Механизм колонизации влагалища.** Колонизация влагалища непосредственно связана с микрофлорой кишечника женщины, поэтому пероральное применение вагинальных штаммов *Lactobacillus* с целью достижения колонизации полостей прямой кишки и влагалища представляет собой подход, моделирующий природные принципы. Рассматривают 2 основных механизма колонизации: анатомический и альтернативные пути.

Пробиотики проходят через пищеварительную систему с колонизацией толстой кишки и миграцией пробиотиков из ануса во влагалище, впоследствии колонизируя влагалище и дистальные отделы уретры, независимо от личной гигиены женщины.

Пробиотические штаммы лактобактерий могут мигрировать из толстого кишечника во влагалище в составе микробной биопленки, которая является одним из эффективных механизмов пространственной конкуренции лактобактерий с возбудителями кишечных и урогенитальных инфекций за прикрепление к поверхностным рецепторам клеток вагинального эпителия.

Имеет место не только прямое проникновение лактобактерий во влагалище из прямой кишки, но и транслокация бактерий через поврежденный эпителиальный барьер в системный кровоток, а также иммунологические, обменные, биохимические изменения в кишечнике и во влагалище.

К альтернативным путям относят:

- ретроградную миграцию через фаллопиевы трубы;
- гематогенный и лимфогенный пути передачи из кишечника;
- интранатальную или антенатальную колонизацию плода микробиотой матери.

Для штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 было показано, что они сохраняют жизнеспособность после прохождения через ЖКТ, обладают высокой колонизационной способностью как в ЖКТ, так и во влагалище. Перечисленные свойства выделяют препараты, содержащие данные штаммы лактобактерий, для нормализации вагинальной микрофлоры среди пробиотиков для перорального приема.

### Пробиотики и их влияние на кишечную и вагинальную микрофлору

Род *Lactobacillus* включает в себя большую гетерогенную группу грамположительных факультативных анаэробных бактерий – *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* и *L. reuteri*. Этот род играет очень важную роль в ферментации пищи и обнаруживается в системе ЖКТ человека и животных в различных количествах.

*L. rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* RC-14 (позднее названы *L. reuteri* RC-14) и *L. fermentum* B-54 – чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза.

Исследования на животных и результаты доклинических исследований показали, что *лактобактерии* могут помочь в профилактике и лечении многочисленных заболеваний ЖКТ. К таким расстройствам относятся кишечные инфекции, диарея, связанная с АБ, некротический энтероколит у недоношенных новорожденных, воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак и синдром раздраженного кишечника.

Один из видов *Lactobacillus* – *L. reuteri* является одной из местных бактерий ЖКТ человека, который чаще всего обнаруживается в проксимальном отделе пищеварительного тракта. Эта лактобактерия использует меха-

низмы, которые позволяют ей успешно ингибировать патогенные микроорганизмы, среди которых выделяют секрецию антимикробных веществ, таких как реутерин, МК, уксусная кислота, этанол и реутерициклин. Благодаря синтезу этих веществ *L. reuteri* эффективна против различных бактериальных инфекций ЖКТ – *H. pylori*, *E. coli*, *Cl. difficile* и *Salmonella*.

Многие молочнокислые бактерии продуцируют небольшие антимикробные пептиды, включая бактериоцины, которые приводят к разрушению клеток-мишеней путем образования пор и ингибированию синтеза клеточной стенки.

Было высказано предположение, что *L. reuteri* улучшает вирусную инфекцию, регулируя микробиоту и секретирова метаболиты, которые имеют противовирусные компоненты. Кроме того, некоторые исследования предполагают, что *L. reuteri* также может обладать противогрибковыми свойствами в отношении видов *Candida*.

Кроме того, *L. reuteri* могут принести пользу иммунной системе хозяина – они снижают выработку провоспалительных цитокинов, одновременно стимулируя развитие и функцию Treg. Обладая способностью укреплять кишечный барьер, колонизация *L. reuteri* может уменьшать микробную транслокацию из просвета кишечника в ткани. Примечательно, что уменьшение численности *L. reuteri* у людей в последние десятилетия коррелирует с ростом заболеваемости воспалительными заболеваниями за тот же период времени. Прямая добавка или пребиотическая модуляция *L. reuteri* может быть привлекательным средством профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний любой локализации (Yang Y., 2015; Reid G., 2001a; Reid G., 2001b; Mu Q., 2018; Reid G., 2003a).

*L. reuteri* может влиять на разнообразие, состав и метаболическую функцию кишечных, оральных и вагинальных микробиот. Эти эффекты в значительной степени специфичны для этого штамма.

Так, в одном из экспериментальных исследований оценивалось пероральное введение штамма *L. reuteri* человеческого происхождения (DSM17938) мышам, у которых наблюдается микробный дисбиоз кишечника вследствие мутации гена *foxp3*. Результаты показали, что этот штамм *L. reuteri* был способен продлить продолжительность жизни мышей и уменьшить воспаление многих органов за счет ремоделирования кишечной микробиоты. Изменения кишечной микробиоты включали увеличение в типе *Firmicutes* и родах *Lactobacillus* и *Oscillospira*.

По сравнению с младенцами, родившимися вагинально, дети, родившиеся с помощью кесарева сечения, имеют более высокую распространенность энтеробактерий, но меньше бифидобактерий в микробиоте кишечника. Лечение детей *L. reuteri* в возрасте от 2 нед до 4 мес модулировало развитие кишечной микробиоты в направлении паттерна сообщества, обнаруженного у новорожденных, родившихся естественным путем.

В другом исследовании лечение детей с тем же *L. reuteri* штаммом приводило к снижению анаэробного грамотрицательного и повышенного грамположительного количества бактерий в кишечной микробиоте, тогда как численность *энтеробактерий* и *энтерококков* в значительной степени снижалась при введении *L. reuteri*.

Для взрослых людей *L. reuteri*, вводимый в виде капсул с отсроченным высвобождением в течение 4 нед, способен увеличить соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Известно, что этот штамм *L. reuteri* способен активировать гидролазу солей желчных кислот, и сообщалось о его влиянии на увеличение количества желчных кислот в крови. Повышенная регуляция циркулирующей желчной кислоты способствует модуляции кишечной микробиоты.

Дальнейшие исследования показали способность лактобактерий модулировать иммунный ответ и цитокиновый профиль хозяина. В частности, продуцирование инозина усиливалось микробиотой кишечника при введении *L. reuteri*. Посредством взаимодействия с рецептором аденозина A<sub>2A</sub>, инозин может восстанавливать клетки Th1/Th2 и связанные с ними цитокины. Эти результаты позволяют предположить, что ось рецептора *L. reuteri* – кишечная микробиота – инозин – аденозин A<sub>2A</sub> служит потенциальным терапевтическим методом для нарушений, характеризующихся дефицитом Treg.

Различные пробиотики известны своей способностью усиливать барьерную функцию слизистой оболочки, примером которой является *L. reuteri*. При DSS-индуцированном колите введение *L. reuteri* может уменьшить бактериальную транслокацию из ЖКТ в брыжеечные лимфатические узлы.

Обладая способностью укреплять кишечный барьер, колонизация *L. reuteri* может уменьшать микробную транслокацию из просвета кишечника в ткани. Микробная транслокация через кишечный эпителий была предложена как инициатор воспаления. Следовательно, воспалительные заболевания, в том числе в кишечнике, а также в удаленных тканях, можно ослабить, увеличив колонизацию *L. reuteri*.

Механизмы влияния пероральных пробиотических бактерий на микробиоту влагалища можно представить следующим образом:

- модификация кишечной микробиоты (путем сокращения потенциально вредных бактерий и увеличения количества эндогенных лактобактерий);
- прямая миграция в слизистую оболочку влагалища через ЖКТ.

### Пробиотики в Клинических рекомендациях

Стандарты восстановления биоценоза влагалища в настоящее время отсутствуют.

Анализ Клинических рекомендаций на наличие в них рекомендаций по применению пробиотиков для восстановления нормальной микробиоты влагалища и/или профилактики дисбиоза влагалища показал следующее.

#### Отечественные

- Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз» (РОДВК, 2022) (в разделе «Профилактика»): рекомендовано в целях профилактики рецидивов бактериального вагиноза, после проведения терапии применение вагинальных пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии (например, *Lactobacillus Casei Rhamnosus*) (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 4).
- Клинические рекомендации «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» (РОАГ, 2021): рекомендации по применению средств, содержащих лактобактерии, в качестве второго этапа лечения БВ (или иных способов применения) отсутствуют.
- «Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» (изд. 2-е, испр. и доп.; 2019 г.) являются вторым, исправленным и дополненным, изданием, выполненным на основе Федеральных клинических рекомендаций 2015 г., не прошли утверждение РОАГ, не одобрены Минздравом России и не зарегистрированы Минюстом России, т. е. не являются легитимными.

#### Зарубежные

Европейское руководство по лечению патологических выделений из влагалища (IUSTI/WHO, 2018): отмечается наличие исследований различного качества по применению пробиотиков в лечении персистирующего или рецидивирующего БВ, однако необходимы качественные исследования для получения доказательств, чтобы рекомендовать их для применения клиницистами (Sherrard J., 2018).

Рекомендации CDC (2021): исследования оценивали клиническую и микробиологическую эффективность средств, содержащих интравагинальные *Lactobacillus* и другие пробиотические препараты для лечения БВ и восстановления нормальной микробиоты влагалища. В целом ни одно исследование не поддерживает эти продукты в качестве дополнения или заместительной терапии у женщин с БВ (CDC. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021).

В рекомендациях DGGG, OEGGG и SGGG «Бактериальный вагиноз» (2023): отмечается неоднозначность имеющихся исследований по изучению пробиотиков. Имеется утверждение, что пробиотики, по-видимому, оказывают положительное влияние на терапию и профилактику рецидивов и могут использоваться в качестве дополнительного подхода после завершения терапии для регенерации флоры лактобактерий. Также в разделе «Перспективы» уточняется, что будущие исследования БВ должны быть сосредоточены на предотвращении высоких показателей рецидивов и хронического рецидивирующего течения заболевания. Отмечается, что лечение *Lactobacillus crispatus* CTV-05 может быть интересным подходом, поскольку применение данного пробиотика после курса вагинального метронидазола приводило к значительно более низкой частоте рецидивов БВ через 12 нед (Farr A., 2023).

Клиническое руководство по пробиотическим продуктам, доступным в Канаде (AEPbio, 2023) содержит информацию о трех пробиотических продуктах для «Здоровья влагалища» с указанием двух нозологий – БВ и КВВ (одобрено Министерством здравоохранения Канады для показаний БВ и КВВ; применимо к добавкам; уровень доказательности I):

- *L. rhamnosus* Lcr35, суппозитории вагинальные, 3,41 КОЕ/супп., 2 суппозитория в день;
- *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, капсулы для приема внутрь, 0,5 КОЕ/капс., 3–4 капсулы в день;
- *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, капсулы для приема внутрь, 1,0 КОЕ/капс., 2 капсулы в день.

*Прим.:* авторы настоящего Клинического руководства подчеркивают, что оно не предназначено для интерпретации его содержания как систематического обзора или «руководства по клинической практике» и не является одобрением для компаний, продвигающих на рынок товары для здоровья (т. е. содержит лишь перечень доступных продуктов).

Таким образом, в настоящее время ни в зарубежных, ни в отечественных рекомендациях нет четких указаний на необходимость проведения второго этапа лечения с применением вагинальных лактобактерий ни при одном состоянии, связанном с дисбиозом влагалища (БВ, КВВ, аэробный и десквамативный вагинит).

### 4.3.2. Другие средства, имеющие показания для лечения бактериального вагиноза

#### Другие антимикробные лекарственные средства

**Орнидазол.** Антипротозойный препарат, производное 5-нитроимидазола широкого спектра действия, оказывает бактерицидное действие, что связано с нарушением процессов репликации ДНК в клетках бактерий и простейших. К препарату чувствительны трихомонады, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., клостридии, фузобактерии, анаэробные кокки (*Peptostreptococcus* spp.).

Изучение и сравнение характеристик растворения и вагинальной абсорбции метронидазола и орнидазола в виде суппозитория показало, что оба обладают высокой абсорбцией во влагалище, метронидазол в значительной степени переносится в кровь, а орнидазол накапливается в липоидных тканях, что обусловлено их свойствами распределения (Ozyazici M., 2006). МИК<sub>90</sub> *in vitro* 50 штаммов *Bacteroides* к орнидазолу варьировала от 0,07 до 10 мкг/мл и все штаммы были чувствительны к концентрации 10 мкг/мл. *B. fragilis* был менее чувствителен к орнидазолу, чем другие виды *Bacteroides* (Lindner J.G., 1979). В лабораторных условиях было показано отсутствие тератогенного действия орнидазола (Palermo A.M., 2004). Ингибирующую активность тинидазола, метронидазола, орнидазола *in vitro* определяли в отношении 150 изолятов клинически важных анаэробов — представители 18 грамотрицательных и 14 грамположительных видов ингибировались в концентрации менее или равной 0,01–8 мкг/мл, что свидетельствует об их чувствительности к тестируемому ЛС (Werner H., 1983).

В одном из первых сравнительных клинических исследований было показано, что комбинация орнидазола в дозе 500 мг перорального или в суппозиториях для вагинального приема продемонстрировала 100 % излеченность БВ, по сравнению с секнидазолом 2 г (перорально) и метронидазолом 500 мг (вагинально) (Saraçoğlu F., 1998). Применение орнидазола в виде таблеток внутрь или свечей вагинально (каждый по 500 мг) было одинаково эффективным (Baloglu E., 2003). Хотя в другом сравнительном исследовании эффективности производных 5-нитроимидазола при БВ, в том числе и орнидазола (перорально 2 x 500 мг/день 3 дня и вагинальный тинидазол 250 мг 7 дней или только орнидазол 2 x 500 мг/день 3 дня внутрь) было показано, что в группах перорального введения эффективность во всех случаях была значительно ниже, чем в группах комбинированного перорального/вагинального лечения (56,8–62,5 % против 80,0–86,1 % соответственно, для всех ЛС —  $p < 0,05$ ) (Wang F.M., 2008). В другом сравнительном исследовании показатель излечения БВ через 4 нед составил 97,7 % для орнидазола, 80,2 % — для секнидазола и 77,9 % — для метронидазола (Thulkar J., 2012). В отечественном исследовании клиническая эффективность и нормализация лабораторных показателей при применении орнидазола (таблетка по 500 мг внутрь 2 раза в сутки 5 дней) была достигнута у 96,7 % пациенток, а метронидазола (таблетка по 500 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней) — у 86,7 %. Побочные явления, а также симптомы КВВ, после лечения были зарегистрированы только у пациенток, получавших метронидазол (Рахматулина М.Р., 2015).

Показание «бактериальный вагиноз» есть только у орнидазола в виде вагинальных таблеток по 500 мг, зарегистрированных под названием Дазолик Леди. Показаниями для его применения являются: трихомониаз, БВ, подтвержденный клиническими и лабораторными данными, и санация влагалища перед гинекологическими операциями.

**Нифурател.** Имеются сообщения о применении нифуратела при лечении БВ и чувствительности *Fannyhessae vaginae* к нему. По результатам метаанализа при лечении БВ нифурател, в сравнении с метронидазолом, не уступал ему по эффективности, а при сочетанных инфекциях его эффективность была выше за счет его более широкого спектра действия (Mendling W., 2002).

Учитывая определенную связь БВ и ИМП, нифурател применяется для терапии ИМП (для лечения как острых, так и хронических инфекций) (Касян В.Н., 2021). Монотерапия пациенток с рецидивирующим циститом и БВ высокоэффективна в отношении обоих заболеваний: у 73,9 % женщин достигнута стойкая нормализация анализов мочи и микробиоты влагалища, прекращение бактериурии. При наблюдении в течение 12 мес рецидивы заболеваний отсутствовали (Кульчавеня Е.В., 2020).

Комбинированные средства, содержащие нифурател: Макмирор® комплекс – крем вагинальный (1 доза – 2,5 г), содержащий нифурател 250 мг и нистатин 100 000 МЕ (по 2,5 г 2 раза или по 5,0 г 1 раз в день 8 дней); Макмирор® комплекс – суппозитории вагинальные (1 суппозиторий) содержит нифурател 500 мг и нистатин 200 000 МЕ (по 1 суппозиторию 8 дней) применяются в комплексной терапии вульвовагинальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату возбудителями: бактериями, трихомонадами, грибами рода *Candida* и хламидиями. Какие-либо противопоказания к применению препаратов во время беременности и лактации (грудного вскармливания) отсутствуют, что выделяет препараты, содержащие нифурател, среди других антимикробных средств.

Результаты исследования, проведенного Гомбергом М.А. (2016): при лечении пациенток с БВ, ассоциированным с *A. vaginae*, эффективность лечения комбинацией нифуратела с нистатином (по 1 суппозиторию на ночь, 10 дней) составила 90 %, в то время как стандартная терапия метронидазолом (по 1 суппозиторию по 500 мг на ночь, 10 дней) оказалась неэффективна (излечение наблюдалось лишь в 10 % случаев). Наличие нистатина в комбинации с нифурателом дает дополнительные преимущества, при возможном сочетании БВ с КВВ, а также для профилактики развития кандидозной суперинфекции в процессе лечения.

## Другие антисептики

**Бензидамина гидрохлорид** принадлежит к группе индазолов (нестероидные противовоспалительные средства). Оказывает противовоспалительное и местное обезболивающее действие, обладает антибактериальным, противогрибковым и антисептическим действием. Механизм действия препарата связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов. Бензидамин оказывает антибактериальное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизосом клетки. Обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*. Показания: в качестве лечебно-профилактического средства для профилактики послеродовых инфекционных осложнений; специфические вульвовагиниты (в комплексной терапии); неспецифические вульвовагиниты и цервициты любой этиологии, включая вторично развившиеся на фоне химиотерапии и радиотерапии; БВ; профилактика постоперационных инфекционных осложнений в оперативной гинекологии. Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. Какие-либо противопоказания к местному применению препарата во время беременности и лактации отсутствуют.

Препарат выпускается в двух формах:

- раствор вагинальный 0,1 % во флаконе (140 мл), который является одноразовой спринцовкой, готов к употреблению;
- порошок для приготовления вагинального раствора, саше 0,5 г; содержимое 1 пак. растворяют в 500 мл кипяченой воды (для разового спринцевания используют 140 мл полученного раствора, остальная часть может храниться до 5 дней).

В исследовании Прилепской В.Н. с соавт. (2020) клинико-лабораторная эффективность применения бензидамина гидрохлорида составила 96,8 %, частота рецидивов после 30–60 дней исследования не превышала 3,2 %, дополнительная терапия препаратами, содержащими лактобактерии, была необходима только в 19,4 % случаев.

Аполихина И.А. с соавт. (2020) представили результаты лечения пациенток с КВВ, АВ и БВ. Эффективность подтверждена всеми общепринятыми критериями оценки: объективным осмотром, микробиологическими исследованиями, удовлетворенностью пациенток и составила 90,4 %.

Показания (согласно инструкции): в послеродовом периоде в качестве лечебно-профилактического средства для профилактики послеродовых инфекционных осложнений; специфические вульвовагиниты (в составе комплексной терапии); неспецифические вульвовагиниты и цервиковагиниты любой этиологии, включая вторично развившиеся на фоне химиотерапии и радиотерапии; **БВ**; профилактика постоперационных инфекционных осложнений в оперативной гинекологии. Применение при беременности и в период грудного вскармливания не противопоказано.

**Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (БМПА).** Исследования подтвердили его активность в отношении всех патогенных микроорганизмов – грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых как в виде монокультур, так и микробных ассоциаций, включая грибковую флору (дрожжеподобные грибы *Candida albicans*), в том числе с природной резистентностью к противогрибковым препаратам (*Candida non-albicans* – *C. glabrata*, *tropicalis*, *krusei* и другие), дерматофитов и аскомицетов, а также возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем (трихомонады, хламидии, гонококки, бледные трепонемы), что позволяет использовать его в составе комплексной терапии и в отношении вирусов герпеса и иммунодефицита человека (Кириченко И.М., 2013). В опытах *in vitro* минимальная подавляющая концентрация 90 % изолятов (МИК90) для патогенных микроорганизмов и вирусов колеблется от 1 до 100–200 мкг/мл, для возбудителей вульвовагинальных инфекций составляет в среднем 10 мкг/мл. Высокочувствительными к БМПА оказались грибы рода *Candida* (15 мкг/мл). Бактерицидная активность БМПА не зависит от степени лекарственной резистентности микроорганизмов. При одновременном применении с АБ отмечено усиление их антибактериальных и противогрибковых свойств за счет повышения проницаемости мембран клеток под действием БМПА (Кириченко И.М., 2013).

В настоящее время для применения в гинекологии доступны две лекарственные формы препарата, содержащего БМПА:

- раствор для местного применения 0,01 %: профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, воспалительных заболеваний (вульвовагинит). Для лечения вульвовагинальных инфекций раствор применяют в виде влагалищных орошений (с помощью специальной насадки) или путем введения марлевых тампонов, смоченного препаратом, с экспозицией 2 ч, в течение 7–14 дней;
- суппозитории вагинальные, 10 и 15 мг: профилактика и лечение воспалительных заболеваний в гинекологии – вульвовагинита, БВ, нагноений послеродовых ран влагалища, послеродовых инфекций. Применяют по 1 суппозиторию 15 мг 1 раз в день или 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

БМПА не обладает местно-раздражающим, алергизирующим и цитотоксическим действием. При интравагинальном введении препарата в исследуемом диапазоне доз гистологическое исследование внутренних органов не выявило признаков местно-раздражающего и ulcerогенного действия.

БМПА не оказывает системного действия, поскольку при местном и наружном применении не всасывается через слизистые оболочки и кожу. Эти достоинства делают возможным применение в том числе у беременных и кормящих женщин. При оценке эмбриотоксического и тератогенного действия на лабораторных животных было показано, что применение БМПА в дозах от 0,2 до 120 мг/кг на разных сроках беременности не вызывает гибели плодов, не приводит к возникновению у них аномалий развития (в том числе внутренних органов и костной системы) (Кириченко И.М., 2013).

Эффективность БМПА раствор 0,01 % к настоящему времени хорошо изучена и представлена в большом количестве отечественных клинических исследований. Микробиологическая эффективность при бактериоскопическом исследовании составила 84,2–91,6 % у пациенток с вульвовагинальными инфекциями с нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого и снижением pH среды влагалища (4,3–4,7) (Довлетханова Э.Р., 2014; Миронова А.В., 2014). Клиническая эффективность препарата, согласно данным клинко-лабораторных

исследований, составляет от 84,5 до 95,6 % (Андреева О.В., 2016). При этом значимое улучшение состояния отмечается у 69,5–84,2 % пациенток уже к 5-му дню терапии (Довлетханова Э.Р., 2014).

Эффективность суппозиториев БМПА 10 мг (по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с интервалом 12 ч 7 дней) и 15 мг (по 1 суппозиторию 1 раз в сутки с интервалом 24 ч 7 дней) в клинических условиях изучена в исследованиях II и III фаз у пациенток с БВ в сравнении с хлоргексидином 16 мг (по 1 суппозиторию 2 раза в сутки с интервалом 12 ч 7 дней). Полное выздоровление, определяемое по клиническим и лабораторным критериям («ключевые» клетки  $\leq 20$  % и присутствие  $\leq 2$  критериев Амсея) на 7-й день лечения, наступило у 100 % пациенток в группах I и II и у 96,4 % – в группе III ( $p = 0,046$ ). Частота сохранения клинического ответа к 30-му дню статистически значимо не различалась между исследуемыми группами. Статистически значимо частота их выявления между группами не различалась ( $p = 1,0$ ). Все зарегистрированные НЯ были отнесены к легкой степени тяжести. У одной пациентки в группе, получавшей хлоргексидин 16 мг, возникновение НЯ привело к прекращению участия пациента в исследовании по решению врача-исследователя. Для лечения БВ с точки зрения фармако-экономической эффективности в настоящий момент следует рассматривать именно БМПА суппозитории 15 мг, затраты которого на единицу эффекта составляют 2,4 руб., что приблизительно в 2 раза ниже в сравнении с хлоргексидином и метронидазолом и в 4 раза ниже по сравнению с клиндамицином (Дикке Г.Б., 2023).

Показания (согласно инструкции): профилактика и лечение воспалительных заболеваний в гинекологии (вульвовагинита, **БВ**); профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран влагалища, послеродовых инфекций. Возможно применение при беременности и в период грудного вскармливания.

**Молочная кислота.** Семь препаратов, содержащих МК, которые различались по вспомогательным веществам, концентрации МК и pH были оценены в систематическом обзоре Plummer E.L. с соавт. (2021) с неоднозначными результатами: одно исследование показало, что МК эквивалентна метронидазолу, а два – значительно ему уступают, еще два показали, что эффект МК превосходит отсутствие лечения, хотя эквивалентен плацебо.

В целом вывод данного обзора – продукты, содержащие МК, не оказывают значительного влияния на состав микробиоты влагалища. Последнее исследование 2023 г. подтвердило этот вывод: в группах, получавших метронидазол или гель МК, разрешение симптомов БВ в течение 2 нед наблюдалось у 70 и 47 % соответственно (скорректированная разница рисков –23,2 %, 95 % ДИ –32,3; –14,0). Комитет по мониторингу данных рекомендовал прекратить набор участников в исследование.

## **Другие средства, содержащие комбинацию антисептиков и препаратов репаративного действия**

### **Хлоргексидин в комбинации с декспантенолом**

Оценена эффективность вагинальных суппозиториев, содержащих хлоргексидин и декспантенол (по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней) в лечении БВ у беременных перед родами (в сроках 34–37 нед) и структура родового травматизма у этих женщин. Признаки БВ в виде «ключевых» клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружены у 7,1 % беременных. Количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий во время родов значимо не снизилось по сравнению с общей популяцией. Однако следует отметить отсутствие тяжелых травм мягких тканей родовых путей у женщин, получавших этот препарат перед родами, таких как разрыв шейки матки III степени, гематома влагалища, разрыв промежности III степени (Селихова М.С., 2020).

В проспективном наблюдательном исследовании 6 клинических центров РФ оценена эффективность двухэтапного лечения препаратами хлоргексидин 10 мг/декспантенол 100 мг (по 1 свече 2 раза в день интравагинально 7–10 дней) и ацидофильные лактобактерии  $10^8$  КОЕ/лактоза (по 1 капсуле 1 раз в день интравагинально 7 дней) в терапии сочетанного вагинита у небеременных и беременных женщин. Нормоценоз был достигнут в 95 % случаев и наблюдалась низкая частота рецидивов (3 %) (Назарова Н.М., 2020).

Декспантенол хорошо проникает в кожу и слизистые оболочки, способствует увлажнению и усилению защитного барьера. Он предотвращает раздражение кожи, стимулирует регенеративные процессы и способствует заживлению различных повреждений. Декспантенол повышает молекулярную подвижность липидных и белковых сегментов рогового слоя кожи, модулирует экспрессию определенных генов, вызывает быстрое

заживление ран (Radtke M.A., 2009). Снижение тяжести родового травматизма наблюдается ввиду нормализации клеточного метаболизма, увеличения прочности коллагеновых волокон, эластичности и растяжимости родового канала (Селихова М.С., 2020).

Показания (согласно инструкции) для лечения: острых и хронических вагинитов; БВ; эндо-/экзоцервицитов; истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии). Возможно применение при беременности и в период грудного вскармливания.

### **Другие средства, содержащие комбинацию пробиотиков и препаратов репаративного действия**

**Пробиотик, содержащий *L. acidophilus* не менее  $1 \times 10^8$  и 0,03 мг эстриола.** Исследование оценки отдаленных результатов двухэтапного лечения БВ с применением антисептика деквалиния хлорид (10 мг вагинально в течение 6 дней) и вагинального пробиотика, содержащего *L. acidophilus* не менее  $1 \times 10^8$  и 0,03 мг эстриола (1 таблетка 1 раз в день в течение 6 дней) показало эффективность такой терапии. В течение 6 мес наблюдения рецидивов БВ не отмечено ни в одном случае, сохранился физиологический микробиоценоз влагалища более, чем у 70 % женщин. При видовой идентификации лактобактерий было отмечено, что вид *L. crispatus*, вырабатывающий перекись водорода и МК и характеризующий стабильность вагинального микробиоценоза, сразу после лечения выявляется в 4 раза чаще, чем до лечения, и частота его обнаружения была стабильна в течение 6 мес (29 % через 1 мес и 26,5 % через 6 мес) (Савичева А.М., 2021). Положительные результаты получены и в исследовании, где показано, что включение препарата, содержащего *L. acidophilus* не менее  $1 \times 10^8$  и 0,03 мг эстриола (1 таблетка 1 раз в день в течение 12 дней) в стандартные методы терапии БВ (клиндамицин по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) способствовало значимому повышению эффективности лечения до 80 %. Эффективность применения пробиотика в качестве монотерапии (терапия АБ была проведена за 30 дней до исследования) составила 66,7 % (Чернова Н.И., 2014).

**Пробиотик, содержащий *L. acidophilus* не менее  $1 \times 10^7$ , белки, цитокины, витамины и минералы (Ацилакт DUO).** «Алгоритм диагностики и лечения бактериального вагиноза», предложенный Хашукоевой А.З. с соавт. (2021) содержит (кроме перечисленных выше) рекомендации по использованию двухэтапного подхода с применением *L. acidophilus* в комплексе с Суперлимфлайф (Ацилакт DUO) в форме дозированного крема (по 1 суппозиторию 1–2 раза в сутки в течение 10 дней с повторением курса в течение 3–4 мес с интервалом 10–20 дней).

Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., др. (2021) исследовали результаты двухэтапной терапии пациенток с БВ с помощью АБ (метронидазол 500/миконазол 100 по 1 суппозиторию 2 раза в сутки 7 дней) и крема Ацилакт DUO (1 раз в сутки 10 дней) по сравнению с лечением только АБ. Частота патологических выделений через 3 мес после окончания терапии наблюдались у 20 против 60 % пациенток соответственно, частота обнаружения лактобактерий и «ключевых» клеток в той же контрольной точке была 90 против 44 % и 4 против 52 % соответственно, рецидивы БВ через 3 мес наблюдалась у 30 против 70 % соответственно.

Доброхотова Ю.Э. с соавт (2022) сравнивали результаты АБТ (метронидазол вагинально по 500 мг 2 раза в день 7 дней) с двухэтапной терапией: АБ + препарат с *L. casei rhamnosus Doderleini* (по 1 вагинальной капсуле 14 дней) и АБ + Ацилакт DUO (вагинально по 1 свече 10 дней). Частота клинических (патологические выделения) и микроскопических признаков БВ (рецидив) через 6 мес после лечения составила 40, 20 и 16,7 % соответственно, частота абсолютного нормоценоза влагалища была достигнута через 6 мес у 56,7, 80 и 82,7 % пациенток соответственно.

Пробиотик Ацилакт DUO имеет патогенетически обоснованный состав: *L. acidophilus* не менее  $10^7$  способствует нормализации баланса микрофлоры влагалища, белки и цитокины, витамины и минералы – восстановлению слизистой оболочки влагалища. Изучены потребности *L. acidophilus* в питательных веществах, чтобы увеличить скорость его роста. Исследование показало, что глюкоза и аминокислоты являются важными питательными веществами для роста *L. acidophilus*, а глицин, пантотенат кальция и  $Mn^{2+}$  действуют как стимулирующие питательные вещества, для полноценной жизнедеятельности клеточной ткани в комплекс введен витаминно-минеральный белково-пептидный премикс (аминокислоты, витамины, минералы и другие компоненты,

в том числе Суперлимф 5 ЕД (Супрелимфлайф), содержащий универсальные стимуляторы иммунной системы цитокины и хемокины, без бактериостатического влияния противомикробных пептидов) (Аведова Т.А., 2005).

Показания (согласно инструкции): применяют местно как при моно-, так и при комплексной помощи женщинам на фоне нарушения вагинальной микрофлоры, изменения физиологического уровня рН влагалища и угнетения факторов местного иммунитета, а так же при наличии жалоб на зуд, сухость, дискомфорт различного генеза в области наружных половых органов. Рекомендуется как самостоятельное средство во время и после приема АБ, оральных контрацептивов, глюкокортикоидов, при местном лечении вагинитов антисептиками, в послеродовый период.

Таким образом, «первой линией» терапии БВ следует считать 5-нитроимидазолы (в высоких дозах, коротким курсом) в сочетании с антимикотическими средствами (действующими на все виды грибов и Г+ бактерии) или антисептики. Клиндамицин теряет свою актуальность для лечения БВ. Последовательное применение АБ и пробиотика (в два этапа) не эффективно для долгосрочного восстановления концентрации лактобактерий во влагалище и не предотвращает рецидивы БВ. Совместное применение пробиотика и АБ вагинально или внутрь повышает частоту излечения БВ на 20 % и снижает риск рецидивов – на 45 %. При совместном использовании важен выбор АБ/антисептика с отсутствием подавляющего действия на лактобактерии.

## 4.4. Рецидивирующий бактериальный вагиноз

### Эпидемиология

Частота рецидивов БВ (РБВ) в настоящее время достигает 80 % с течение 1 года (в отличие от ранее упоминаемой частоты в 50 %).

### Определение

Четкие критерии для определения РБВ отсутствуют. В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течение 3 мес после курса лечения. Однако Немецкое общество гинекологии и акушерства (DGGG) в сотрудничестве с Австрийским и Швейцарским обществами гинекологии и акушерства (OEGGG и SGGG) в 2023 г. дали такое определение: «Хронический рецидивирующий БВ определяется как возникновение не менее 3 эпизодов в год и может указывать на то, что патогенез связан с биопленками».

### Особенности этиологии

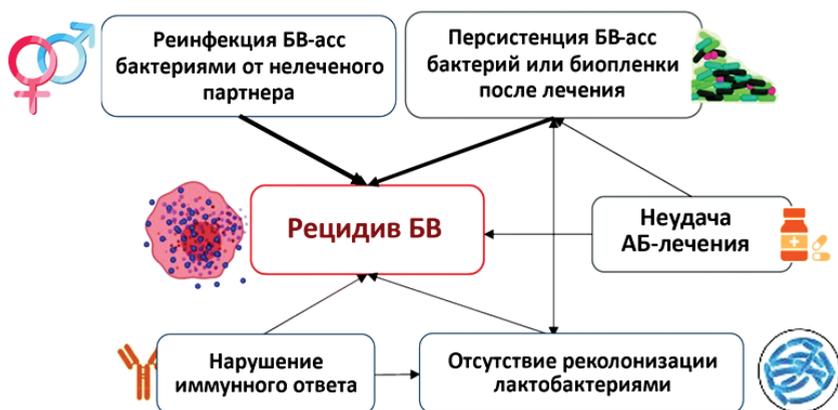
Фактором, повышающим риск рецидивов БВ, считается бактериальный состав патогенов. Пациентки, у которых обнаруживаются и *A. vaginae*, и *G. vaginalis*, имеют 83 % риск рецидива БВ, а при моноинфекции *G. vaginalis* – 38 % [25, 26]. Та же закономерность отмечается и в отношении микробных ассоциаций в составе биопленки при рецидивирующем БВ: более чем в 90 % случаев присутствуют *A. vaginae* и *G. vaginalis* (Swidsinski A., 2008; Кузнецова И.В., 2018).

Muzny С.А. и Sobel J.D. (2023) предлагают выделять рефрактерный БВ, при котором традиционная противомикробная терапия не дает положительного ответа с точки зрения разрешения БВ, и рецидивирующий БВ, обусловленный реинфицированием. Такой подход, по мнению авторов, является важным, поскольку лечение должно быть разным.

### Патогенез

Ключевые факторы в патогенезе рецидивов БВ включают:

- увеличение частоты резистентных форм к препаратам первого выбора вследствие лечения недостаточными дозами ЛС и продолжительными курсами, что ведет к селекции и персистенции микроорганизмов;
- наличие биопленок и неполную элиминацию из них бактерий под влиянием лечения;
- подавление нормальной флоры (лактобактерий) некоторыми АБ;
- недостаточную колонизацию штаммами лактобактерий, продуцирующими  $H_2O_2$ , после лечения;
- наличие кокковой флоры (кокки захватывают активную нитрогруппу ЛС, что приводит к снижению концентрации действующего вещества);



**Рисунок 4.8.** Причины рецидивов БВ (адаптировано из: Vodstrcil L.A., 2012; в открытом доступе). Более толстые стрелки указывают на основные факторы рецидива БВ

- недооценку частоты сочетанных инфекций группы УПМ;
- низкую приверженность лечению пациентов;
- эпидемиологический профиль (реинфекция при половой активности).

Схематическое представление ключевых факторов патогенеза РБВ – на рис. 4.8.

Подчеркивается, что высокая частота рецидивов не связана с недостаточной эффективностью проводимой терапии, а объясняется сложностью полной элиминации УПМ из образовавшихся биопленок и восстановления собственной нормальной микрофлоры либо ре-инфицированием.

В литературе поддерживается гипотеза о том, что рецидив БВ возникает в результате повторного заражения, благодаря исследованиям, которые показывают, что частота рецидивов ниже среди женщин, которые воздерживаются от половых контактов или постоянно используют презервативы, по сравнению с женщинами, которые практикуют незащищенные половые контакты (Coudray M.S., 2020).

### Диагностика

К особенностям диагностики РБВ можно отнести необходимость выявления сочетанных форм заболевания методом ПЦР-РВ с количественным определением возбудителей.

### Лечение

#### Исключение факторов риска

В практической деятельности врачи-акушеры-гинекологи опираются на Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз» (РОДВК, 2022). В них рекомендуется для профилактики рецидивов БВ учитывать наличие факторов риска развития БВ. К ним отнесены:

- инфицирование возбудителями инфекций, передаваемых половым путем;
- колонизация половых путей генитальными микоплазмами;
- лекарственная терапия (антибактериальными препаратами системного действия, цитостатическими противоопухолевыми препаратами, глюкокортикостероидами, противомикробными препаратами системного действия);
- лучевая терапия;
- присутствие инородных тел во влагалище и матке (в том числе внутриматочные контрацептивы);
- пороки развития половых органов (или их деформации) после родов и хирургических вмешательств;
- нарушение гигиены половых органов;
- частое применение спринцеваний;
- использование интравагинальных контрацептивов, в том числе спермицидов.

Некоторые авторы причисляют к факторам риска рецидивов:

- дисбактериоз кишечника;
- хронические ИМП;
- длительные кровянистые выделения из половых путей;
- увеличение объема и продолжительности менструаций;
- сексуальную активность;
- интимную эпиляцию/депиляцию.

Рекомендуется исключить модифицируемые факторы риска. Положительное значение могут иметь отказ от курения, диета, удаление внутриматочного контрацептива, использование презервативов и/или гормональной контрацепции.

В настоящее время нет четких рекомендаций для лечения РБВ с использованием какого-либо препарата для достижения долговременной ремиссии. Во время лечения рецидивов БВ необходимо назначать АБТ, отличающуюся от ранее проведенной. Одновременное назначение метронидазола внутрь и клиндамицина вагинально не продемонстрировало улучшение результатов. Для лечения рецидивов БВ используют альтернативные схемы.

#### **Предлагаются следующие подходы к лечению РБВ:**

- супрессивная терапия или использование альтернативных схем лечения;
- восстановление нормальной микробиоты влагалища экзогенными лактобактериями;
- средства, разрушающие биопленки;
- трансплантация вагинального микробиома.

Группа экспертов IUSTI/WHO рекомендует для лечения персистирующего и рецидивирующего БВ у женщин интравагинальный метронидазол, но не клиндамицин.

#### **Супрессивная терапия.** Схемы супрессивной терапии с метронидазолом или иными нитроимидазолами:

- метронидазол 0,75 % гель 2 раза в неделю в течение 4–6 мес;
- трехфазный режим: пероральный нитроимидазол (7 дней), вагинальная борная кислота (21 день) и далее – вагинальный метронидазол (2 раза в нед 4 мес);
- метронидазол 2 г с флуконазолом 150 мг 1 раз в месяц в течение 6 мес;
- свечи, содержащие метронидазол 750 мг и миконазол 200 мг, 5 дней каждый мес в течение 12 мес.

Однако исследователи указывают, что супрессивная терапия увеличивает время до очередного рецидива, но не обеспечивает длительного эффекта. Продолжительное лечение может вызывать резистентность бактерий и, кроме того, возможно смещение спектра бактерий с увеличением частоты видов, обладающих природной резистентностью.

**Пробиотики.** Даже среди крупномасштабных РКИ эффективность пробиотиков остается неубедительной. Вероятно, это связано с изменчивостью видов *Lactobacillus*, использованных в исследованиях. В одном исследовании было показано, что среди женщин с РБВ вагинальное введение *L. crispatus* значительно снижает частоту рецидивов – уровень ремиссии составил 80 % по сравнению с 59 % в группе плацебо (Vohbot J.M., 2017). Интересно, что в клинических исследованиях даже применение плацебо демонстрирует большой диапазон показателей излечения – от 0 до 73 % (Wu S., 2022). Использование пробиотиков при РБВ предполагает их введение длительно (6 мес).

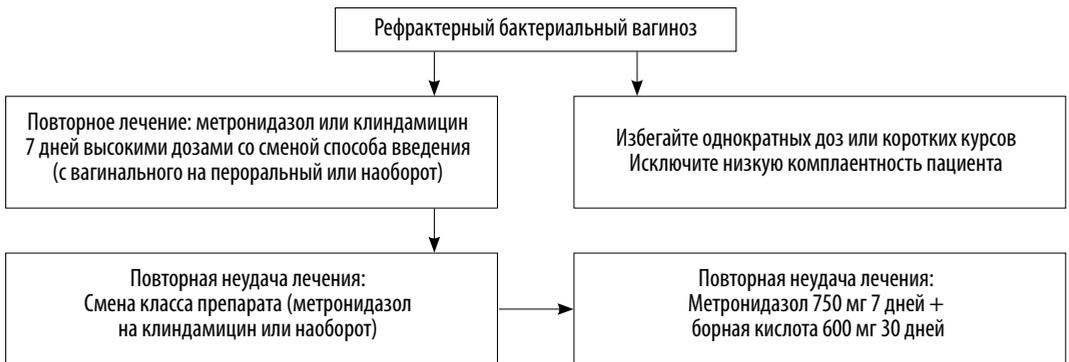
**Средства, разрушающие биопленки.** Разрушение биопленок *in vitro* было показано для деквалиния хлорида, РМ-477 (генетически модифицированный эндолизин), астодримера натрия (1 % вагинальный гель, в Европе – бетадин Б.В.). Борная кислота в сочетании с терапией АБ включена в КР на основании исследования, показавшего, что такая комбинация приводит к излечению 69 % женщин с РБВ в течение 6 мес.

**Трансплантация вагинального микробиома** является новым терапевтическим вариантом, который в настоящее время исследуется для профилактики рецидивов БВ. Вариантов практического применения пока не существует.

### Подходы к лечению рефрактерного БВ и БВ, связанного с реинфицированием

Muzny С.А. и Sobel J.D. (2023) предложили два алгоритма ведения женщин с разными вариантами рецидивов БВ, основанными на предполагаемом рефрактерном варианте или варианте реинфекции, при этом они указывают, что рефрактерный БВ встречается значительно реже, чем реинфекции.

**Рефрактерный БВ.** Рефрактерный ответ более вероятен у пациентов, не соблюдающих режим лечения, а также при использовании низких доз препаратов или коротких курсов. Предлагается два последовательных шага: первый – изменить способ терапии (пероральный на вагинальный или наоборот), но всегда на основе несокращенного режима (рис. 4.9), второй – смена класса терапевтического препарата (т.е. с 5-нитроимидазола на клиндамицин, или наоборот). Последний подход обоснован тем, что, хотя микробный спектр метронидазола и клиндамицина во многом схожи, но не идентичны, и некоторые штаммы бактерий более чувствительны к тому или другому.



**Рисунок 4.9.** Рекомендуемый алгоритм лечения рефрактерного БВ (адаптировано из: Muzny С.А. и Sobel J.D., 2023)

**БВ, связанный с реинфекцией.** Хотя наличие нескольких половых партнеров признано фактором риска первичной инфекции БВ, контакт с одним или тем же сексуальным партнером является более важным фактором у моногамных женщин с рецидивирующим БВ. Для лечения пациенток используется другой алгоритм, хотя схемы терапии применяются те же (рис. 4.10).

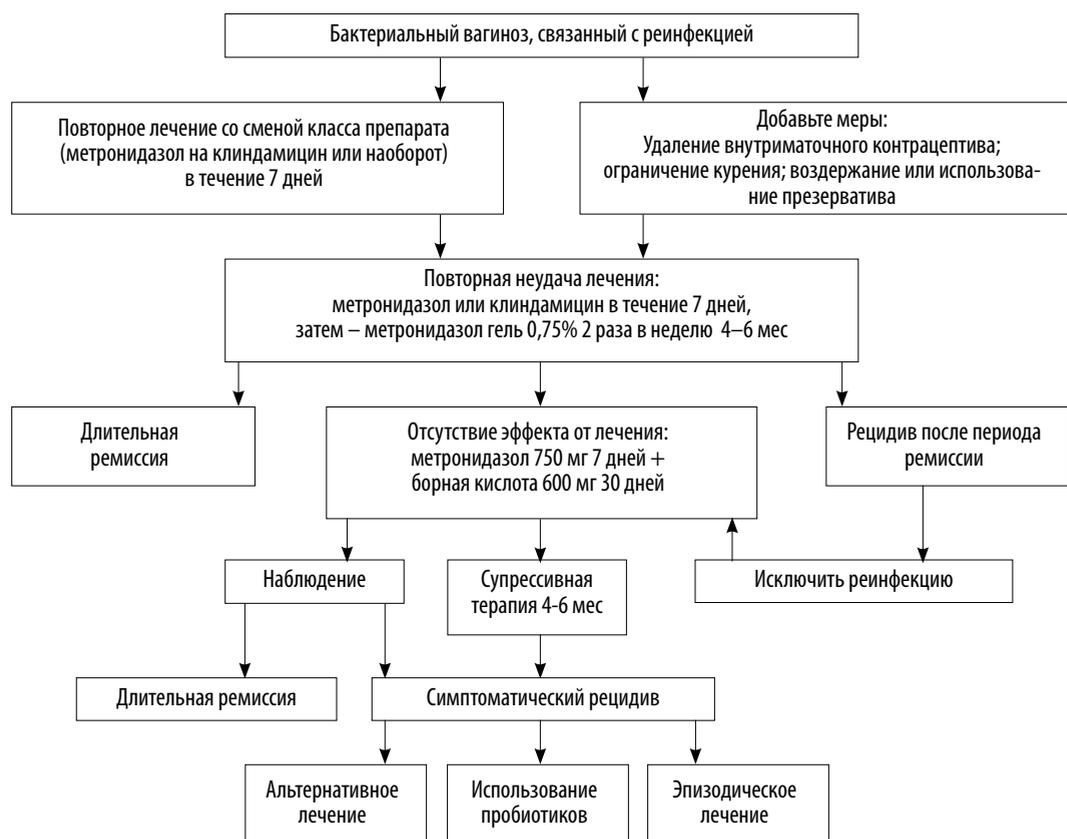
Авторы не рекомендуют рутинную замену метронидазола на другие препараты 5-нитроимидазола (тинидазол или секнидазол) при рефрактерном/персистирующем заболевании. Также не было показано, что увеличение продолжительности антимикробной терапии с 7 до 14 дней приводит к более высоким показателям излечения. Польза от увеличения дозы была показана несколькими авторами, однако, поскольку переносимость и токсичность препарата у пациента исключают увеличение дозы для перорального приема, то этой цели предлагается достичь вагинальным путем.

### Лечение половых партнеров

Во всех КР в настоящее время отсутствует рекомендация о необходимости лечения половых партнеров. Это основано на исследованиях прошлых лет, в которых допущены серьезные методологические ошибки.

Эпидемиологический профиль БВ, изученный в последние годы, свидетельствует о высокой вероятности половой передачи УПМ – возбудителей БВ.

Кроме того, высококачественными исследованиями показано влияние лечения половых партнеров на частоту рецидивов БВ у женщин после лечения. Так, в двух РКИ 2021 г. показано, что, если половые партнеры не лечились, то частота РБВ у их женщин-партнеров составляет 80 %, напротив, при санации половых партнеров частота рецидивов составляла только 17 %. И, таким образом, подход с партнерским лечением для снижения рецидивов является оправданным. На это обращали внимание еще в 1955 г. Gardner H.L. и Duker C.D.: «... мужей необходимо лечить одновременно, если мы хотим предотвратить рецидивы повторного заражения». Рекомендуемая схема лечения включает комбинацию метронидазол внутрь или клиндамицин местно.



**Рисунок 4.10.** Рекомендуемый алгоритм лечения рефрактерного БВ (адаптировано из: Muzny С.А. и Sobel J.D., 2023)

### Прогноз рецидивов бактериального вагиноза

Xiao В. с соавт. (2016) предположили, что прогностическое значение могут иметь состав микробиоты влагалища (преобладание лактобактерий или анаэробных бактерий) и его динамическое исследование для выявления рецидивирующей флоры на основе использования технологии глубокого секвенирования в трех основных временных точках (до лечения, после прекращения использования АБ и через 30 дней при последующем наблюдении).

Sobel J.D. с соавт. (2019) провели серию исследований с целью выявления предикторов рецидивов у пациенток с часто рецидивирующим БВ. Оценив колонизацию влагалища микроорганизмами с помощью молекулярных методов и нескольких клинико-лабораторных тестов через неделю после лечения очередного эпизода, авторы констатировали, что только количественный тест ПЦР с обнаружением лактобактерий дает положительный результат с точностью 90 %, что позволило им предположить, что рецидив в этой когорте возникает в результате неполного восстановления эубиоза после терапии. Sobel J.D. подчеркивает, что срочно необходимы прогностические тесты, которые могли бы предсказать рецидив и повлиять на индивидуальный выбор альтернатив лечения. Большинство исследований на эту тему либо противоречивы, либо не достаточно доказательны.

Предлагаемые способы прогнозирования рецидивов БВ нельзя назвать эффективными, так как наличие факторов риска – признаков, предшествующих заболеванию, имеющих с ним устойчивую вероятностную связь, – является недостаточным для прогнозирования развития рецидива заболевания. Достижение эубиоза сразу после терапии БВ наблюдается редко и происходит в течение нескольких дней или недель. Изменение pH

влагалищного содержимого наблюдается при большинстве вагинальных инфекций, его показатель имеет низкую чувствительность и специфичность для предсказания рецидива (24 и 48 % соответственно) и не имеет прогностической ценности.

### Предикторы рецидивов БВ

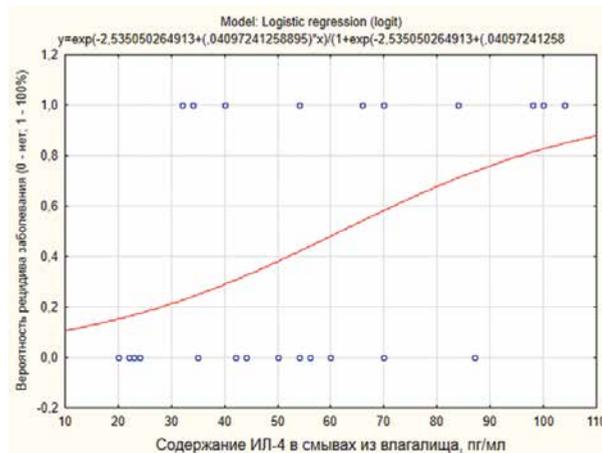
Тем не менее удалось найти некоторые предикторы по данным литературы последних лет (Kalia N., 2019; Verwijns M.C., 2020; Mtshali A., 2021; Qulu W.P., 2023).

Предикторы рецидивов БВ, выявленные до начала и после лечения:

- персистенция *G. vaginalis* с высокой численностью (более 50 % в структуре микробиоты);
- колонизация влагалища *L. iners* и преобладание их после лечения;
- высокая концентрация активированных Т-клеток CD4 (Т-хелперов) до лечения;
- высокие значения провоспалительных цитокинов до и после лечения;
- высокие значения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) после лечения.

Дикке Г.Б., Сухановым А.А. с соавт. (2021) была показана возможность прогноза рецидивов БВ по показателю концентрации цитокина ИЛ-4 после лечения в качестве предиктора (патент на изобретение № 2810428 от 27 декабря 2023 г.). ИЛ-4 является ключевым регулятором врожденного и адаптивного иммунитета. Он способствует переключению класса В-клеток в IgE и усиливает выработку главного комплекса гистосовместимости II класса, снижает продукцию провоспалительных клеток Т-хелперов 1-го типа (Th1), макрофагов, ИФН-γ, ИЛ-12 и дендритных клеток. Присутствие ИЛ-4 во внесосудистых тканях способствует ингибированию провоспалительных цитокинов, альтернативной активации макрофагов и увеличению количества репаративных макрофагов (M2), что сопровождается секрецией ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β, что приводит к уменьшению патологического воспаления.

Авторами было определено, что, если концентрация цитокина ИЛ-4 во влагалищном содержимом определена в интервале от 60 до 79 пг/мл, то вероятность развития рецидива БВ – от 50 до 80 % в течение 6 мес после лечения; если концентрация цитокина ИЛ-4 во влагалищном содержимом 95 пг/мл и более, то вероятность развития рецидива БВ составляет 80 % и выше в течение 6 мес после лечения (чувствительность 78 %, специфичность 74 %). Точка разделения (вероятность развития рецидива равная 50 %, в течение 6 мес после лечения) определена на уровне 60 пг/мл, что выше среднего показателя условно здоровых женщин в 2 раза (28 пг/мл) и превышает верхнюю границу диапазона референсных значений лаборатории (52 пг/мл). Определение ИЛ-4 в качестве предиктора рецидива БВ обосновано логит-регрессионной моделью, представленной на фигуре, которая подтвердила ассоциацию между уровнем ИЛ-4 и вероятностью рецидивирования заболевания (рис. 4.11).



**Рисунок 4.11.** Логит-регрессионная модель ассоциации между уровнем ИЛ-4 и вероятностью рецидивирования БВ (пояснения в тексте)

Наличие высоких значений ИЛ-4 у пациенток с БВ и сохранение таковых после проведенного лечения свидетельствует о недостаточном иммунном ответе на инфекционные агенты и незавершенности процесса элиминации возбудителей, что и создает предпосылки для развития рецидивов.

Использование ИЛ-4 в качестве предиктора РБВ позволяет определить необходимость в проведении профилактического курса лечения для предотвращения рецидива.

### **Комплексное лечение РБВ с использованием иммуномодуляторов**

В настоящее время рассматривается возможность и необходимость комплексного подхода с использованием адьювантных методов лечения (иммуномодулирующая терапия).

С учетом сведений о нарушениях иммунного ответа при БВ (и сочетанных инфекциях), коррекция и стабилизация иммунного статуса во время стартовой терапии и в период обострения заболевания (рецидива) представляется актуальной, а ее результатом должно стать предупреждение перехода воспалительного процесса в хроническую стадию и развития рецидивирующего течения заболевания.

Следует отметить, что иммуномодулирующая терапия до сих пор является поводом для многочисленных дискуссий. Однако, несмотря на отсутствие согласованных принципов иммуномодулирующей терапии, многие специалисты связывают надежды по оптимизации результатов именно с данным видом лечения.

Среди ЛС, обладающих иммуномодулирующими свойствами, и предлагаемых фармацевтической промышленностью в настоящее время, есть большая группа препаратов, насчитывающих более 200 наименований, однако эффективность большинства из них не подтверждена результатами клинических испытаний, особенно с точки зрения доказательной медицины.

Кроме того, у большинства из них показанием к применению являются лишь вирусные инфекции (аллоферон, инозин пранобекс, иммуномакс, ликопид, неовир, панавир, тилорон, циклоферон) либо хронические воспалительные заболевания различной этиологии и локализации (имунофан и др.). И только немногие показаны для лечения острых и обострений хронических рецидивирующих заболеваний полового тракта, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$ , азоксимера бромид, аминоксигидрофталазиндион натрия, комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов).

Провоторовой Т.В. с соавт. (2015) показано, что последовательное применение клиндамицина вагинально 7 дней и ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  по 500 000 МЕ интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней у небеременных пациенток с БВ приводило к нормализации показателя pH и вагинального биоценоза через месяц после начала лечения в обеих группах с уменьшением числа пациенток с достигнутыми значениями через 6 мес в контроле и сохранением их у пациенток, получавших комбинированную терапию.

Олина А.А. с соавт. (2016) продемонстрировали эффективность применения комбинированного препарата, содержащего ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  человеческий рекомбинантный не менее 50 000 МЕ, метронидазол 250 мг и флуконазол 150 мг, в форме вагинальных суппозиторий (по 1 на ночь в течение 10 дней) в когорте пациенток с различными формами неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (в том числе 19 пациенток с БВ). Общая эффективность терапии составила 91,4 %.

Влияние азоксимера бромида изучалось у пациенток с воспалительными проявлениями инфекций, вызванными патогенными, УПМ (аэробный вагинит) или грибами *C. albicans* (Дикке Г.Б., 2021). Обзор литературы, выполненный Золотовым И.С. (2012), свидетельствует об эффективности иммунотропной терапии препаратом азоксимера бромида при лечении заболеваний, сопровождающимися длительной персистенцией инфекционного агента, дисбиотическими процессами, такими как БВ, неспецифический кольпит, плохо поддающихся лечению стандартными методами терапии.

Применение аминоксигидрофталазиндион натрия в работе Зиганшина А.М. (2019) у пациенток с ВЗОМТ показало быстрое купирование симптомов, снижение частоты осложнений, восстановление функции иммунной системы.

Патогенетически обоснованным и уже хорошо изученным является применение у пациенток с БВ комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов (Суперлимф, свечи для вагинального или ректального введения, 10 и 25 ЕД).

Эффективность лечения рецидивирующего БВ у женщин, инфицированных ВПГ, показана при применении комплекса Суперлимф в дозе 10 ЕД в течение 10 дней одновременно с приемом клиндамицина внутрь в стандартной дозировке и повторным курсом введения Суперлимфа через 2 мес по сравнению с клиндамицин/плацебо. Клиническое выздоровление было достигнуто у 95 и 77,5 % пациенток соответственно ( $p = 0,05$ ), микробиологическое – у 100 и 77,5 % ( $p = 0,02$ ), частота рецидивов в течение 12 мес составила 12,5 против 32,5 % соответственно ( $p = 0,05$ ), риск рецидивов в группе, получавших Суперлимф, был ниже в 3,3 раза (ОШ 0,3, 95 % ДИ 0,09–0,93), при этом отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов во влагалищном отделяемом (Айсаева Б.М., 2021). Кроме того, этим же автором была обоснована фармако-экономическая целесообразность указанного комплекса лечения. Несмотря на необходимость дополнительных затрат на приобретение нескольких упаковок Суперлимфа, расчет показал, что минимальные затраты на единицу эффекта имеет клиндамицин, однако комплексное лечение с использованием локального иммуномодулятора оказалось сопоставимым (разница всего 242 руб.) при явном преимуществе последнего в уменьшении частоты рецидивов (в 3,3 раза, по сравнению с клиндамицином) и снижении затрат на лечение повторных эпизодов заболевания.

Комплексное лечение сочетанных инфекций с использованием препарата Суперлимф (25 ЕД курсом 10 дней или 10 ЕД на протяжении 20 дней) в комбинации с комплексным антимикробным ЛС широкого спектра местно показало, что обе схемы лечения обладают сопоставимой клинической (90 и 89 % соответственно) и микробиологической (100 %) эффективностью, рецидивы наблюдались в I группе у 6,7 %, во II – не было. То есть Суперлимф является эффективным средством в профилактике рецидивов сочетанных вирусно-бактериальных инфекций, при этом предпочтительным является курс продолжительностью 20 дней в дозе 10 ЕД (Дикке Г.Б., 2021).

## 4.5. Сочетанные вульвовагинальные инфекции

### Определение

Сочетанные вульвовагинальные инфекции (СВВИ) – это одновременное присутствие по крайней мере двух типов вагинита, способствующее возникновению аномальной среды влагалища и приводящее к вагинальным симптомам (Sobel J.D., 2013).

**Полимикробные инфекции влагалища** характеризуются как смешанные, сочетанные или суперинфекции, которые необходимо различать:

**Смешанная** (микст-инфекция, полимикробная) – заболевание, вызванное несколькими видами бактерий (или вирусов, или грибов) с единым патогенезом, при этом ассоцианты относятся к одной нозологии и являются синергистами, проявляя повышенную вирулентность и резистентность (типичный представитель – БВ).

**Сочетанная** (коинфекция) – заболевание, вызванное несколькими видами микроорганизмов и/или вирусов и/или грибов с собственным патогенезом, которые независимо друг от друга вызывают клинические проявления (как правило, с преобладанием доминирующего фактора), при этом заражение несколькими видами возбудителей происходит одновременно.

**Суперинфекция** – состояние, вызванное стремительным ростом бактерий другого типа, чем при первичной манифестации заболевания, при этом происходит последовательное заражение или бактериями или вирусами, или грибами, что в итоге утяжеляет течение заболевания (возникает на стадии выздоровления от одной инфекции и манифестацией другой).

### Эпидемиология

Доля СВВИ в структуре заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища, составляет 25–36 % в странах Европы (Qi W., 2021). По данным обзора Дикке Г.Б. (2019), частота микробных ассоциаций при инфекционно-воспалительных заболеваниях нижнего отдела полового тракта достигает 92 % при трихомонадой инфекции, 82 % при грибковой, 61 и 57 % при аэробной и анаэробной инфекциях соответственно. Как правило, сочетанные инфекции влагалища – это бактериально-вирусный «коктейль» – число пациенток с выявленным БВ и наличием вирусов составляет 92 %, при этом ВПГ обнаруживается у 80 % пациенток, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр – по 50 %, сочетание различных герпес-вирусов – у 43 %, ВПЧ в сочетании с герпес-вирусами – у 50 % (Дикке Г.Б., 2022).

## Особенности этиологии

В настоящее время известно около 20 инфекций нижних половых путей, вызываемых бактериями, грибами, простейшими, микоплазмами и вирусами. В настоящее время в СБВИ включены только 5 распространенных типов вагинита – БВ, КБВ, аэробный (в том числе десквамативный) вагинит (АВ), цитолитический вагиноз (ЦВ) и трихомоноз. Рассматривается также сочетание с цервикальными инфекциями – ВПГ-2, хламидийной, гонококковой, микоплазменной (генитальная) инфекциями и ВПЧ (Qi W., 2021).

Этиология БВ подробно рассмотрена ранее (глава 2).

**Кандидозный вульвовагинит.** Для КБВ характерны присутствие грибов рода *Candida* и сохранение численности всех бактерий, включая лактобактерии. Грибы *C. albicans* – основной возбудитель КБВ. Однако в последние годы наблюдается увеличение доли *C. non-albicans* в структуре видов грибов – Hashemi S.E. с соавт. (2018) отметили их увеличение до 56 %, при этом ведущую позицию среди них занял новый вид *C. lusitaniae* (19 %), сместив другие грибы (*C. parapsilosis* и *C. glabrata*) на более низкие позиции – 14 и 8 % соответственно.

Инверсия структуры грибов в пользу *C. non-albicans* имеет клиническое значение, поскольку они обладают природной резистентностью к препаратам азолового ряда, и лечение этой группой антимикотических средств не приводит к их эрадикации.

При этом у пациенток с КБВ увеличивается видовое разнообразие микробиоты (промежуточное между статусом здоровых и БВ). Высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий, в структуре которых, как и при БВ, преобладают *L. iners* (Liu M.B., 2013).

**Аэробный вагинит.** Для АВ характерны гетерогенная полимикробная условно-патогенная флора (Gr+ и Gr– аэробные и анаэробные бактерии) и снижение численности всех бактерий, включая лактобактерии. В структуре микробиоты наблюдается высокое относительное содержание *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* (55 и 52 % соответственно), *G. vaginalis* и *Prevotella bivia* обнаружены более чем в 50 % исследованных образцах, а *Lactobacillus* spp. является доминирующим таксоном лишь в 25 % исследованных образцах (все 4 «типичных» вида), в остальных случаях – снижены (Donders G.G., 2002). Тяжелое течение АВ относят к десквамативному вагиниту.

**Цитолитический вагиноз.** Этиология неизвестна. При ЦВ обнаруживают более 50 лактобактерий в поле зрения, при большом увеличении ( $\times 400$ ). Средняя длина лактобактерий 60 мкм (10 мкм – в группе сравнения). Могут закручиваться в спирали. Характерно наличие длинных сегментированных цепей лактобактерий (также известные, как лептотрикс, *Leptothrix vaginalis*) длиной от 40 до 75 мкм ( $\times 600$ ). *Leptothrix* идентифицирован с группой *Lactobacillus*, особенно *L. acidophilus*, по своим микроаэрофильным характеристикам и биохимическим свойствам (Ху Н., 2019).

В 75–80 % случаев *Leptothrix vaginalis* связаны с *Trichomonas vaginalis* («спагетти и фрикадельки»). Другие ассоциированные инфекционные организмы включают *Candida* spp. и *G. vaginalis* (Philip J., 2020). ЦВ встречается у 7,1 % пациенток с патологическими выделениями из влагалища, у 26,7 % – с рецидивирующим вульвовагинитом, у 36,6 % – с КБВ (Puri S., 2020; Yang S., 2017; Brocklehurst P., 2013).

**Трихомоноз.** *Trichomonas vaginalis* является одной из наиболее частых причин протозойных инфекций и частой причиной симптоматического вагинита у женщин (Зиганшин А.М., 2020). Это подвижный организм, обитающий в нижних отделах мочеполового тракта у женщин, а также в предстательной железе и уретре у мужчин. Часто у мужчин, колонизированных *T. vaginalis*, заболевание протекает бессимптомно. Встречается у 0,5 % мужчин и 1,8–3,2 % женщин. Организм обитает в просвете мочеполового тракта, выделяет цитотоксические белки, которые разрушают вагинальный эпителий, pH влагалища обычно увеличивается. У женщин инкубационный период составляет от пяти до двадцати восьми дней.

## Патогенез

Патогенетический механизм сочетанного вагинита остается недостаточно изученным. БВ и КБВ являются наиболее распространенными формами СБВИ. БВ и КБВ считаются независимыми и вызваны несвязанными патогенными механизмами. Однако клинический опыт убедительно свидетельствует о том, что в некоторых

популяциях эти инфекции связаны с РБВ, служащим доминирующим этиопатогенетическим триггером развития рецидивирующего КВВ с глубокими клиническими и терапевтическими последствиями. БВ-индуцированная вагинальная провоспалительная среда предрасполагает к сочетанной инфекции или к последовательным эпизодам КВВ после лечения. Рецидивирующий БВ и неоднократное применение противомикробных препаратов также предрасполагают к приобретенной устойчивости к флуконазолу у изолятов *C. albicans*, что способствует развитию рефрактерного КВВ (Sobel J.D., 2024; Xiao B., 2024). Присоединение *Candida* к БВ чаще всего реализуется в виде латентной кандиды-инфекции (76 %), а при клинически выраженной инфекции (24 %) – доминирует клиническая картина КВВ.

У трети пациенток встречается сочетание БВ и аэробного вагинита (АВ). При АВ грибы *Candida* часто вовлекаются в инфекционный процесс (58 %), при этом формируется сложный комплекс изменений, искажающих клинические симптомы как АВ, так и КВВ.

Особенности развития (течения) инфекционного процесса при СВВИ обусловлены компонентным составом микробных ассоциаций, обуславливающим эффекты синергизма-антагонизма в формирующемся биоценозе, и видом доминирующей инфекции. Синергия – положительное взаимодействие между микробными видами, которое приводит к результату, большему, чем сумма отдельных частей. Важными клиническими последствиями синергии при полимикробных инфекциях являются образование смешанной биопленки, атипичные симптомы и клинические признаки заболевания, повышенная устойчивость к противомикробным препаратам и длительное время, необходимое для выздоровления хозяина. На образование биопленок влияют многие факторы окружающей среды, такие как гипоксия, повышенный внеклеточный рН, температура тела и повышенный уровень  $\text{CO}_2$  (Qi W., 2021). Таким образом, СВВИ характеризуются измененной клинической картиной и формируют трудно дифференцируемые малосимптомные заболевания, определяющие длительность течения заболевания.

Умеренный дисбиоз влагалища является переходным типом вагинального микробиоценоза, для которого характерно увеличение количества и доли УПМ при сохранении высокой доли лактофлоры на уровне 20–80 % от общей микробной биомассы. У части женщин данное состояние микробиоценоза не сопровождается клиническими признаками ИВП влагалища, и в этом случае возникает вопрос о целесообразности коррекции умеренного дисбиоза. Была оценена взаимосвязь между отдельными микробиологическими показателями и наличием клинических проявлений ИВП у пациенток с умеренным дисбиозом. Установлено, что *L. iners* преобладает в микробиоценозе 49,5 % пациенток с признаками ИВП, тогда как у клинически здоровых женщин преобладание данного вида лактобактерий зафиксировали в 20,5 % случаев ( $p = 0,002$ ), *L. gasseri*, наоборот, достоверно чаще преобладал в образцах, полученных от клинически здоровых пациенток, – 52,3 % случаев против 23,1 % в группе пациенток с клиническими признаками ИВП ( $p = 0,001$ ) (Ворошилина Е.С., 2017а).

Совместно инфицирующие микроорганизмы модулируют течение и исходы заболевания, изменяя характер и степень иммунологического ответа в организме хозяина.

### Особенности течения сочетанных вульвовагинальных инфекций

**Клиническая картина.** Особенности развития (течения) инфекционного процесса обусловлены компонентным составом микробных ассоциаций, формирующим эффекты синергизма-антагонизма в биоценозе, и видом доминирующей инфекции (Олина А.А., 2009). Присоединение *Candida* к БВ чаще всего реализуется в виде латентной кандиды-инфекции (76 %), однако при клинически выраженной инфекции (24 %) – доминирует клиническая картина КВВ. При АВ грибы *Candida* часто вовлекаются в инфекционный процесс (58 %). Формируется сложный комплекс изменений, искажающих клинические симптомы как АВ, так и КВВ (Олина А.А., 2009).

Сочетанные инфекции влагалища характеризуются измененной клинической картиной и формируют трудно дифференцируемые малосимптомные заболевания (Zhi-liang Wang, 2016). СВВИ в 29 % протекает бессимптомно (Salinas A.M., 2020).

**Тяжесть заболевания** и его исходы при сочетанной инфекции определяются окислительным стрессом, который усиливается коинфекцией, дисрегуляцией иммунного ответа и повреждением тканей.

**Длительное течение** СВВИ зависит от клинических факторов:

- наличие дисбиоза соседних органов (кишечника, мочевыводящих путей);
- недостаточное обследование и недооценка факторов риска;

- неадекватный выбор ЛС для эрадикации инфекции;
- нерациональное назначение пробиотика;
- низкая комплаентность пациентки лечению.

**Высокая частота рецидивов.** Причины высокой частоты рецидивов сочетанного вагинита:

**Объективные:**

- наличие сочетанных бактериальных ассоциаций (в том числе – с вирусами);
- несовершенство иммунного ответа организма.

**Субъективные:**

- недооценка лабораторных данных (диагностика на основании доминирующей клинической картины и микроскопии мазка);
- переоценка информативности культурального метода;
- недостаточное использование современного метода ПЦР-РВ-диагностики (качественный анализ в реальном времени).

### Диагностика

Диагностика этиологии СВВИ методом микроскопии влагалищного мазка бывает неточной и количество случаев неправильной оценки достигает 61–77 %, что требует использования более точных методов выявления всех инфектов (ПЦР-РВ).

Высокая частота сочетанных инфекций требует диагностики всех абсолютных патогенов (ИППП), а также инфекций, не связанных с половой передачей (БВ, ВВК, аэробный вагинит), у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из влагалища (табл. 4.10).

**Таблица 4.10.** Необходимость обследования на наличие ассоциированных инфекций при синдромальном и этиологическом подходах диагностики заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища (Дикке Г.Б., 2017)

Ведущий фактор	Грибы	Анаэробы	Аэробы	ВИЧ	Трепоне-мы	Хламидии	Мико-плазмы	Гоно-кокки	Трихомо-нады	ВПГ, ВПЧ
<b>Синдромальный подход</b>										
Вагинит	+	+	+						+	
Цервицит						+		+	+	+
ВЗОМТ				+		+	+	+	+	
<b>Этиологический подход</b>										
Грибы			+	+	+	+	+	+	+	
Анаэробы			+	+	+	+	+	+	+	
Аэробы	+	+							+	
ВИЧ					+	+		+	+	+
Трепоне-мы				+		+		+	+	
Хламидии	+	+		+	+		+	+	+	
Микоплазмы						+		+	+	
Гонококки				+	+	+	+		+	
Трихомонады		+		+	+	+	+	+		
ВПГ-2, ВПЧ				+						

Такой подход позволяет провести адекватную санацию и предотвратить распространение инфекций в верхний отдел генитального тракта, а также обеспечивает своевременное лечение ВЗОМТ и профилактику осложнений, приводящих к функциональным и структурным повреждениям тазовых органов.

Изменения в эпидемиологии воспалительных заболеваний, преобладание полимикробных ассоциаций в их этиологии и возрастающая устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам, наблюдаемые в последние годы, требуют новых подходов к лечению и предупреждению ИППП и заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища.

## Лечение

Лечение СБВИ не имеет строгих стандартов и требует комплексного подхода и воздействия на все этиологические агенты.

Медицинская помощь при острых эпизодах СБВИ должна быть предоставлена в день обращения. Для достижения оптимальных терапевтических результатов необходимо одновременное лечение БВ, КВВ и АВ. Обычно используют антибактериальные ЛС широкого спектра в сочетании с антимикотическими средствами или комбинированные препараты, содержащие в своем составе АБ, антимикотик (миконазол, кетоконазол, эконазол, тернидазол), средство нитроимидазольного ряда (метронидазол) и/или противовоспалительного средства (гидрокортизон, преднизолон).

### **Комбинации антибактериального и антимикотического средств**

В лечении СБВИ, вызванных БВ и КВВ, используют метронидазол в сочетании с антимикотическим ЛС.

В случаях СБВИ, возникающих при участии *C. albicans*, чувствительных к азолам, целесообразно использование комбинации метронидазол 500 мг/миконазол 100 мг 2 раза в сутки 7 дней или метронидазол 750 мг/миконазол 200 мг, в состав которого входит лидокаин, 1 раз в сутки 7 дней. Обезболивание при симптомных вагинитах, особенно КВВ, очень актуально, но средств, содержащих анальгетические компоненты, практически нет. Введение глюкокортикостероидов заметно облегчает тяжесть симптомов, но супрессивное воздействие их на местный иммунитет чревато неблагоприятными последствиями: в частности, повышением риска вирусной инфекции со всеми возможными ее исходами. Выбор иммуносупрессивных средств не показан и при БВ, поскольку это заболевание и без того сопровождается снижением воспалительной реакции. Именно поэтому метронидазол 750 мг/миконазол 200 мг/лидокаин становится практически безальтернативным методом терапии сочетания БВ и КВВ (Кузнецова И.В., 2018).

Если ранее неоднократные курсы лечения не дали результата, предпочтительными являются комбинация этиотропных средств альтернативного ряда и схемы короткого/однократного применения с повышенной дозой, а также двукратное их назначение для достижения элиминации микроорганизмов и грибов. Из нитроимидазолов в ситуации СБВИ предпочтительным препаратом, удовлетворяющим этим требованиям, является тинидазол. Примером такого средства может быть ЛС, компонентами которого являются тинидазол, активный в отношении анаэробов и простейших, и антигрибковый компонент тиоконазол. Возможны два режима его применения: в течение недели при использовании препарата 1 раз в сутки и в течение 3 дней при двукратном приеме в сутки. Оба режима имеют одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность, а также, что очень важно, в несколько раз снижают частоту рецидивов дисбиотического процесса (Кузнецова И.В., 2018).

При выборе антимикотического средства следует учесть высокую частоту *Candida non-albicans*, обладающих природной резистентностью к ЛС азолавого ряда и увеличение частоты резистентных форм *C. albicans*. В связи с этим новые средства на модифицированной основе являются препаратами первого выбора. Научный поиск привел к созданию принципиально нового соединения – производного имидазола и бензотиофена – сертаконазола (Залаин). Для лечения СБВИ его следует комбинировать с тинидазолом 2 г внутрь двукратно с интервалом 3 дня, а сертаконазол применять во влагалище по 1 свече 300 мг дважды с интервалом 7 дней (Дикке Г.Б., 2020).

**Спектр активности, механизм действия и эффективность сертаконазола.** Молекула сертаконазола была синтезирована исследователями Ferrer Group Research Centre (Испания) на основе вещества, содержащего 1-(2-арил-2-замещенную-этил) азоловую группу с выраженным противогрибковым действием (имидазол) и бензотиофеновый радикал.

В исследованиях было показано, что сертаконазол обладает широким спектром действия, вызывая гибель дрожжевых грибов (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и др.), дерматофитов, условно-патогенных плесневых грибов, а также грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), аэробов (*Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* spp., *S. agalactia*) и трихомонад. Установлено, что сертаконазол особенно активен в отношении азолаустойчивых штаммов *C. albicans*, не приводит к перекрестной резистентности и не подавляет рост *Lactobacillus* spp. (Carrillo-Muñoz A.J., 2013).

**Тройной механизм действия** обеспечивает высокую эффективность препарата: производное имидазола нарушает синтез эргостерола – основного структурного компонента клеточной мембраны грибов (*фунгистатический эффект*); бензотиофен, имея высокую липофильность и сходство с триптофаном, легко встраивается в мембрану гриба, вызывая образование воронок, каналов и пор, что приводит к массивной утечке цитоплазмы и к гибели гриба (*фунгицидный эффект*); комбинация соединений вызывает *ингибирование диморфной трансформации грибов* (переход бластоспор в псевдомицелий). Кроме того, сертаконазол обладает противовоспалительным действием, что облегчает неприятные симптомы (Mandlik S.K., 2019).

Сертаконазол легко проникает в эпителиоциты влагалища, благодаря высокой липофильности бензотиофенового кольца, и длительно сохраняется в них, обеспечивая продолжительное терапевтическое действие: 100-процентная концентрация действующего вещества сохраняется в тканях на протяжении 3 дней, 60-процентная – 7 дней. Режим приема в дозе 300 мкг (1 суппозиторий) однократно во влагалище и низкая всасываемость обеспечивают высокую комплаентность и безопасность. Удобство применения обусловлено также липофильными и мукоадгезивными эксципиентами (вспомогательные вещества, обеспечивающие гелеобразующие свойства и вязкость), что предотвращает вытекание средства из влагалища (Carrillo-Muñoz A.J., 2013).

**Микобиологическую активность сертаконазола** *in vitro* сравнивали с активностью наиболее часто используемых вагинальных антимикотических средств – флуконазола, кетоконазола, фентиконазола, клотримазола и итраконазола – против 94 штаммов клинических изолятов *Candida* spp. Минимальная концентрация сертаконазола (мкг/мл), при которой подавлялось 90 % штаммов, составляла 0,06 – для *C. albicans*, 0,25 – для *C. glabrata* и *C. parapsilosis*, 1,0 – для *C. krusei* и 2,0 – для *C. tropicalis* (против МИК-90 от 0,1 до более 100 мкг/мл для флуконазола). Эти значения показывают, что сертаконазол является одним из наиболее активных продуктов против грибов, вызывающих КВВ, причем его активность против *C. glabrata* особенно важна (Palacín C., 2001).

**Клиническая эффективность сертаконазола** в виде однократной дозы 300 мг вагинально в ликвидации *Candida* spp. составляет 92–100 %, и достигнутый эффект сохраняется в течение 1 года. Частота рецидивов КВВ после лечения сертаконазолом – всего 2,5 %, что в 5 раз ниже по сравнению с бутаконазолом и в 10 раз – с натамицином (Логутова Л.С., 2008). Сертаконазол показал значительно лучший уровень излечения КВВ, чем эконазол (3 дня) (100 против 72,2 % на 7-й день,  $p = 0,013$ ; 100 против 77,8 % на 14-й день;  $p = 0,030$ ) (Wang P.H., 2006). Препарат устраняет также признаки и симптомы КВВ у 90 % больных с поражениями в области вульвы (Croxtall J.D., 2009).

При СВВИ следует применять сертаконазол в дозе 300 мг однократно во влагалище, повторная доза – через 7 дней.

### **Комбинированные лекарственные средства для лечения сочетанных вульвовагинитов**

Наиболее востребованные в настоящее время ЛС с комбинированным составом представлены в табл. 4.11.

5-нитроимидазолы для эрадикации анаэробных микроорганизмов не входят в состав большинства комбинированных препаратов. Тернидазол, как указано в РЛС, – противогрибковое средство из группы производных имидазола, снижает синтез эргостерола (составной части клеточной мембраны), изменяет структуру и свойства клеточной мембраны, оказывает трихомонацидное действие, активен также в отношении анаэробных бактерий, в частности *Gardnerella* spp. Его доза составляет 200 мг, что недостаточно для преодоления барьера

биопленок и эрадикации анаэробных бактерий (к тому же его активность в отношении других БВ-ассоциированных бактерий не указана). Орнидазол, как указано в РЛС, – производное 5-нитроимидазола, активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков – *Peptostreptococcus* spp. Не рекомендован FDA для лечения БВ. То есть указание в показаниях для медицинского применения данных ЛС на смешанные инфекции предполагает их использование у пациентов с сочетанием аэробного вагинита и КВВ, но не БВ.

**Таблица 4.11.** Комбинированные лекарственные средства, используемые для лечения сочетанного вульвовагинита

Препарат	Состав	Форма, курс	Показания	Примечание
1	Тернидазол 200 мг Неомицин сульфат 100 мг Нистатин 100 000 ед Преднизолон 3 мг	Таблетки вагинальные, 10 дней или 20 дней (микозы)	Бактериальные вагиниты Грибковые вагиниты Смешанные инфекции Профилактика	Не применяются в I триместре беременности
2	Неомицин сульфат 35 000 МЕ Полимиксин В 35 000 МЕ Нистатин 100 000 МЕ	Капсулы вагинальные, 12 дней	Грибковые и смешанные неспецифические инфекции Профилактика	
3	Орнидазол 500 мг Неомицин сульфат 65 000 МЕ Эконазола нитрат 100 мг Преднизолон 4 мг	Таблетки вагинальные, 6–9 дней	Аэробный вагинит КВВ Смешанные инфекции	Противопоказаны во время беременности
4	Клиндамицин 2 г Бутоконазол 2 г	Крем вагинальный 100 г	Бактериальный вагиноз; Грибковые и смешанные вагиниты, вызванные чувствительными микроорганизмами	

Антимикотические средства – нистатин (100 000 ЕД) или эконазол (100 мг) в указанных дозах являются недостаточными для эрадикации грибов (эта доза является профилактической). В инструкциях по медицинскому применению указано, что доза нистатина для лечения КВВ должна составлять 250 000–500 000 ЕД 2 раза в сутки, курс 10–14 дней, эконазола – 150 мг однократно в сутки, курс – 3 дня. При этом для препарата, содержащего нистатин в дозе 100 тыс ЕД, указано следующее: в случаях подтвержденного микоза продолжительность лечения должна увеличиться до 20 дней. Бутоконазол – производное имидазола, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий. Однако оценка его антимикотического действия, по данным сетевого метаанализа, показала самую низкую эффективность по сравнению с плацебо (ОШ 1,18, 95 % ДИ 1,06–1,31; для сравнения: миконазол – ОШ 5,96, 95 % ДИ 3,17–11,2) (Qin F., 2018). К тому же присутствие *Candida non-albicans* в составе микробиоты влагалища при СВВИ делает бесполезным наличие азолов в составе комбинированных ЛС, к которым они не чувствительны (Whaley S.G., 2017). Поэтому указанные комбинированные ЛС для лечения СВВИ не подходят.

В связи с этим заслуживает внимания новое комбинированное ЛС для лечения аэробно-анаэробно-грибковых инфекций, содержащее хлорамфеникол 200 мг, метронидазол 500 мг, натамицин 150 мг, гидрокортизон 15 мг.

Хлорамфеникол высокоэффективен в отношении полирезистентной грамотрицательной/положительной микрофлоры (*Staph. spp.*, *Strept. spp.*, *E. coli*, *Enterobacter* spp. и др.), а также в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, сульфаниламидам; метронидазол обеспечивает эрадикацию анаэробных бактерий; натамицин высокоэффективен при эрадикации как *C. albicans*, так и *C. non-albicans* при минимальном риске резистентности возбудителя, глюкокортикоид оказывает мощное противовоспалительное действие за счет ингибирования гуморальных факторов, участвующих в воспалительной реакции, подавляя созревание, дифференцировку и пролифера-

цию всех иммунных клеток. Режим дозирования: интравагинально 1 раз в сут, в течение 10 дней. Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

В качестве дополнительной терапии с противовоспалительной и регенерирующей целью, а также для восстановления нормальной микрофлоры влагалища возможно применение комплекса Ацилакт-DUO, который содержит *L. acidophilus* не менее  $10^7$  и комплекс белков, цитокинов, витаминов и минералов (крем дозированный, в свечах).

Дикке Г.Б. с соавт. (2021) определили наличие ассоциации между высокими уровнями ИЛ-2 (200 пг/мл), ИЛ-6 (60 пг/мл) и ФНО- $\alpha$  (80 пг/мл), сохраняющимися после лечения, и вероятностью развития рецидива СВВИ с вероятностью 80 % при указанных значениях в течение 3 мес после лечения. Поэтому следует признать рациональным включение в схему терапии СВВИ ЛС, содержащего комплекс антимикробных пептидов и цитокинов локального действия (Суперлимф, суппозитории 10 ЕД, по 1 суппозиторию ежедневно 20 введений, повторный курс через 1,5-2 мес), использование презерватива.

## 4.6. Бактериальный вагиноз в особых группах пациентов

### 4.6.1. Беременные женщины

#### Эпидемиология

Среди беременных женщин распространенность БВ такая же, как и у небеременных, – варьирует от 11,7 до 33,2 % и зависит от географических, расовых и этнических различий. Симптоматический БВ чаще встречается у беременных, по сравнению с бессимптомным (35,1 против 16,8 %), а также в выборках III триместра, по сравнению с I (23,7 против 17,6 %) (Yalew G.T., 2022). У ВПЧ-положительных беременных имеет место высокий риск дисбиоза влагалища с увеличением частоты до 38,7 %; из них бессимптомный – у 34,6 %, с рецидивирующим течением – у 48,1 % (Бибнева Т.Н., 2018).

#### Особенности микробиоты

По данным современных методов идентификации бактерий, сообщества с высоким разнообразием редко наблюдались у беременных женщин, родивших в срок, и преобладающими видами микробного сообщества были лактобактерии преимущественно *L. crispatus*, при этом частота микробных сообществ IV-B (с показателем Ньюджента от 7 до 10, чаще всего с преобладанием *Atopobium*) была достоверно ниже у беременных по сравнению с небеременными (Romero R., 2014).

Наличие нормоценоза в I триместре является хорошим прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность сохранения этого состояния на протяжении всей беременности. Состояние абсолютного и относительного нормоценоза во время беременности представляет собой устойчивую систему, на которую экзогенные факторы, в том числе и лекарственная терапия, не оказывают существенного влияния (Ворошили-на Е.С., 2010).

Однако в общей когорте беременных женщин почти половина имела вагинальный микробиом, классифицированный как микробное сообщество IV (высокое разнообразие), а у одной трети доминировали *L. iners* (Dunlop A.L., 2021). Оценена связь между вагинальной микробиотой на ранних сроках беременности и спонтанными преждевременными родами, и риск оказался выше у этих беременных со значениями ОР 7,7 и 4,1 соответственно. Отмечено также, что носительство *G. vaginalis*, *L. iners*, *Mobiluncus*, *A. vaginae* и *Prevotella amnii*, а также других БВ-ассоциированных бактерий было связано со спонтанными преждевременными родами.

У 65 % ВПЧ-положительных беременных БВ в структуре микробиоты преобладали анаэробно-аэробные микроорганизмы (Бибнева Т.Н., 2018), при этом у беременных с рецидивирующим течением наряду с *G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. встречались *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. – у 43 % пациенток, *A. vaginae* – у 39 %, *Candida* spp. – у 35 % (Бибнева Т.Н., 2022).

## Причины преждевременных родов при БВ

Исследования, посвященные изучению длины шейки матки – признанного фактора риска преждевременных родов у беременных женщин – показали, что во II и начале III триместра короткая шейка матки наблюдалась значительно чаще у пациенток с большим разнообразием микробиоты. Наиболее частыми представителями были *L. jensenii* и *G. vaginalis*, а также *Staphylococcus* и *Pseudomonas*, обычно обнаруживаемые при аэробном вагините (Silvano A., 2023). *L. iners*, который является доминирующим видом в вагинальной микробиоте при БВ, был связан с увеличением частоты преждевременных родов, независимо от длины шейки матки (Sarmiento S.G.P., 2022).

Ранее причины трети всех преждевременных родов были неизвестны и классифицировались как идиопатические. Сегодня признано, что субклиническая внутриутробная инфекция играет ключевую роль в патогенезе 30–40 % преждевременных родов. К децидуальной активации приводит высвобождение провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО, что связано с БВ (Herren H., 2023). Кроме того, факторы вирулентности, такие как коллагеназы, муциназы и сиалидазы, продуцируемые микроорганизмами при БВ, оказывают литическое воздействие на основное вещество шейки матки, могут синергически действовать, вызывая изменения, которые приводят к ее укорочению (Surbek D.V., 2000). Показано, что существует связь между длиной шейки матки (<25 мм), БВ, ИМП и преждевременным излитием околоплодных вод с увеличением частоты преждевременных родов (Prajarto H.W., 2020).

Среди пациенток с преждевременными родами выявлена связь с ИМП (ОР 2,02, 95 % ДИ 1,05–3,86) и БВ (ОР 1,72, 95 % ДИ: 0,97–3,04) (Bernardo F.M.M., 2021).

**Скрининг и диагностика БВ у беременных** представлен в соответствующей главе.

## Терапия БВ у беременных

Лечение бессимптомных беременных в настоящее время остается спорным. До сих пор отсутствуют сведения, позволяющие оценить эффективность лечения. В проведенном метаанализе испытаний было доказано, что лечение бессимптомных беременных не снижает частоты ПР. У беременных с БВ часто наблюдается рецидивирующей КВВ, который, как и БВ, связан с повышенным риском ПР.

Центры США по контролю и профилактике ИППП для лечения БВ с симптомами у беременных рекомендуют назначение препаратов перорально, допустимо также интравагинальное введение АБ. В рекомендованных международными стандартами схемах лечения предпочтение отдается системной терапии метронидазолом. Вагинальное использование АБ может оказаться неэффективным, если микроорганизмы уже проникли в эндометрий. В зарубежных гайдлайнах рекомендуется назначать беременным женщинам пероральные АБ в связи с необходимостью элиминации возбудителей из вышележащих отделов полового тракта, для предупреждения ПР.

Схемы лечения БВ у беременных:

- метронидазол, таблетки 500 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней;
- метронидазол, таблетки 250 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней;
- клиндамицин, капсулы по 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней;
- метронидазол, 0,75 % гель по 5 г вагинально 1 раз в сутки 5 дней;
- клиндамицин, крем 2 % 5 г вагинально 1 раз в сутки 7 дней.

Были предложены альтернативы АБ, такие как антисептики и пробиотики.

Женщинам, кормящим грудью, рекомендуется, в первую очередь, метронидазол перорально по 500 мг два 2 в день в течение 7 дней или метронидазол 0,75 % гель по 5 г 1 раз в день интравагинально в течение 5 дней (с временным прекращением лактации на период лечения). Клиндамицин может оказывать неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечную микробиоту детей, находящихся на грудном вскармливании. Клинических испытаний на животных применения высоких доз деквалиния хлорида в крови не обнаружено. Исследования с использованием других соединений четвертичного аммония не выявили эмбриофетальной токсичности. Таким образом, предполагается, что он безопасен как во время беременности, так и при грудном вскармливании, но данные ограничены.

### Влияние лечения БВ на частоту преждевременных родов

Некоторые авторы постулируют, что своевременное и эффективное лечение БВ во время беременности является важным фактором для предотвращения ПР, однако доказательные данные дают противоречивый результат.

По данным систематического обзора и метаанализа Кокрейновского сообщества, АБТ эффективна для эрадикации БВ во время беременности (ОР 0,42, 95 % ДИ 0,3–0,56). Лечение АБ снижало риск позднего выкидыша (ОР 0,20, 95 % ДИ 0,05–0,76), но не снижало риск ПР ранее 37 нед (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,71–1,09) или преждевременного излития околоплодных вод (ОР 0,74, 95 % ДИ 0,30–1,84) (Brocklehurst P., 2013). Однако в этом же обзоре на основании двух исследований показано, что у женщин с аномальной вагинальной флорой (промежуточная флора или БВ), лечение может снизить риск преждевременных родов до 37 нед на 47 % (ОР 0,53, 95 % ДИ 0,34–0,84).

Пероральные АБ были не более эффективны по сравнению с вагинальными в уменьшении риска ПР (ОР 1,09, 95 % ДИ 0,78–1,52). Прием АБ перорально имел некоторое преимущество перед вагинальными (будь то метронидазол или клиндамицин) в отношении госпитализации новорожденных в неонатальное отделение, prolongation гестационного возраста (в среднем на 9 дней) и увеличения массы тела при рождении (в среднем на 342 г) (Brocklehurst P., 2013).

Позиционируемое ранее преимущество клиндамицина перед метронидазолом в профилактике ПР не подтверждается метаанализом 2023 г. (23 исследования, 11 979 участников, из которых в 13 исследованиях с 6915 участниками проводился анализ с использованием индивидуальных данных), где показано, что применение метронидазола (или клиндамицина) не оказывало влияния на частоту ПР (Klebanoff M.A., 2023).

Предполагается, что риск ПР, скорее всего, повышается за счет сложных взаимодействий хозяин–микроб, а не из-за отсутствия одного таксона или состояния разнообразия микробного сообщества. Эффект пероральных АБ был показан у беременных женщин в отношении разрешения БВ и снижения цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (Vasundhara D., 2021). Однако эффективность как орального, так и вагинального пути введения пробиотиков в отношении профилактики ПР, хотя и выглядит многообещающей, но пока является неопределенной из-за отсутствия единообразия в применении (Opungo S., 2023).

Для профилактики ПР Бебнева Т.Н. и Дикке Г.Б. (2019) применяли у беременных с рецидивирующим дисбиозом АБТ внутрь с последующим введением пробиотика вагинально и, учитывая высокий риск преждевременного излития околоплодных вод у беременных с БВ (ОР 7,3, 95 % ДИ 1,8–29,4), дополнили лечение вагинальным микронизированным прогестероном. Отмечено снижение частоты преждевременных родов на 70 % (ОР 0,3, 95 % ДИ 0,07–0,8).

Синчихин С.П. с соавт. (2023) показали, что у беременных с клиническими симптомами ИМП или бессимптомной бактериурией ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл), которые получали терапию, включающую АБ, комплекс антимикробных пептидов и цитокинов (интравагинально по 1 свече 10 ЕД 2 раза в день, всего 10 дней) в сочетании с фитопрепаратом (жидким экстрактом золототысячника, корня любистока и листьев розмарина – по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней), наблюдались исчезновение бактериурии и полная элиминация *E. coli* у всех пациентов в отличие от приема только фитопрепарата (сохранение *E. coli* у 12,1 %,  $p < 0,01$ ), улучшение биоценоза влагалища по данным клинической и лабораторной оценки, что авторы объясняют присутствием одного из самых сильных противомикробных пептидов (PG 1 – протегрин 1) в составе комплекса, а частота преждевременных родов была в 3 раза ниже (3,1 против 9,1 % соответственно).

В исследовании Тютюнника В.Л. (2022) у пациенток с аналогичным диагнозом лечение АБ в сочетании и комплексом антимикробных пептидов и цитокинов (интравагинально по 1 свече 10 ЕД 2 раза в день, всего 10 дней) привело к снижению частоты преждевременных родов в 4 раза по сравнению с получавшими только АБ (5,6 против 22,7 % соответственно) и в 2 раза преждевременного излития околоплодных вод (18 против 36,4 % соответственно).

У беременных с рецидивом хронического неосложненного цистита во II или III триместре беременности (с 16-й по 32-ю неделю) лечение АБ в сочетании и комплексом антимикробных пептидов и цитокинов (схема та же) позволило уменьшить частоту преждевременных родов в 3 раза по сравнению с получавшими только АБ (8,0 против 20 % соответственно) (Тютюнник В.Л., 2022).

Исследование Дикке Г.Б. с соавт. (2024) показало, что применение комплекса антимикробных пептидов и цитокинов (интравагинально по 1 свече 10 ЕД 2 раза в день, всего 10 дней) наряду с АБ внутрь у беременных с БВ, ПР в сроки 24<sup>0</sup>–36<sup>6</sup> нед были у 2,9 % по сравнению с 21,9 % пациенток, получавших только АБ ( $p = 0,004$ ), при этом доля беременных с высоким риском (ПР в анамнезе) была сопоставима,  $p = 0,39$ . Оценка логит-регрессионной модели для исключения других вмешивающихся факторов показала зависимость частоты ПР от проведенного лечения и снижение риска ПР в 8 раз ( $p = 0,007$ ). Площадь под ROC-кривой составила 0,739, чувствительность и специфичность модели – 75,0 и 72,8 % соответственно.

Таким образом, лечение БВ антибиотиками неэффективно в профилактике ПР, только комплексное лечение способствует уменьшению частоты ПР у беременных с БВ.

## 4.6.2. Женщины в постменопаузальном периоде жизни

### Эпидемиология

Систематический обзор и метаанализ выявили, что распространенность БВ в данной возрастной категории составляет от 2 до 57 % со средней оценкой 17 % (Stewart L.L., 2022).

### Особенности микробиоты

Известно, что вагинальная микробиота у женщин в постменопаузе имеет другой состав по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, даже если БВ отсутствует. Женщины в постменопаузе имеют более низкие уровни эстрогена и гликогена в слизистой оболочке влагалища, а также более тонкий вагинальный эпителий, более низкие уровни лактобактерий, более высокое микробное разнообразие и более высокий pH влагалища. Как правило, вагинальная микробиота включает *G. vaginalis*, *U. urealyticum*, *C. albicans* и виды *Prevotella*, в то время как доля *Lactobacillus* постепенно снижается (Park M.G., 2023). Популяционное исследование, выполненное канадскими исследователями, подтвердило факт, что только у 25–30 % женщин в постменопаузе микрофлора влагалища содержит достаточное число *Lactobacillus* spp. Уровни *L. iners* были значительно выше у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе (Park M.G., 2023). Эстрогендефицитное состояние приводит к повышению pH влагалища, истощению гликогена и снижению количества вагинальных лактобактерий (Van Gerwen O.T., 2023). Однако у 20–50 % женщин в постменопаузе *Lactobacillus* spp. сохраняются (Park M.G., 2023).

У женщин с легкой или умеренной вульвовагинальной атрофией (ВВА), состоянием, которое вызывает сухость и болезненность влагалища у женщин в постменопаузе из-за снижения уровня эстрогенов, было в 25 раз больше шансов быть классифицированными как БВ по сравнению с женщинами без ВВА (Van Gerwen O.T., 2023). Женщины, не получающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ) эстрогенами, имеют более высокую склонность к вагинальной бактериальной колонизации различными видами анаэробных бактерий (Heinemann C., 2005).

Другая точка зрения – женщины в постменопаузе, особенно те, которые получают МГТ и ведут половую жизнь, продолжают подвергаться риску развития БВ.

Подтверждена также высокая частота ИМП, наблюдаемая у женщин старше 80 лет. Увеличение частоты рецидивирующей ИМП у женщин в постменопаузе может рассматриваться как проявление генитоуринного менопаузального синдрома (ГУМС) (Angelou K., 2020; Зиганшин А.М., 2023). Имеет место существенное перекрытие между вагинальными и мочевыми микробиотами, которые прямо и косвенно влияют друг на друга (Park M.G., 2023). Гормональные изменения, вызванные менопаузой, значительно изменяют и микробиом кишечника (Santos-Marcos J.A., 2018; Park M.G., 2023).

### Особенности клинической картины

После менопаузы выработка эндогенных эстрогенов снижается, что часто приводит к ГУМС, характеризующемуся сухостью и раздражением во влагалище, повышением pH, которые свидетельствуют и о ВВА, и о БВ (Van Gerwen O.T., 2023; Балан В.Е., 2016; Шперлинг Н.В., 2018). Выявлена значительная связь между стадиями пре-/постменопаузы, признаками ВВА и бактериальным составом влагалища, определяющими клиническую картину.

## Диагностика

Из-за изменений в вагинальной микробиоте на фоне гипоэстрогенного состояния у женщин в постменопаузе диагностика БВ в этой популяции может быть затруднена. Учитывая, что естественная физиология старения может имитировать некоторые из изменений, наблюдаемых при БВ, информативность стандартных диагностических критериев у женщин в постменопаузе неясна.

Из оригинальных исследований, в которых были разработаны как шкала Ньюджента, так и критерии Амсея, были «исключены» женщины в период менопаузы; поэтому оптимальный метод диагностики БВ у женщин в постменопаузе неизвестен. Полезность системы оценки Ньюджента недавно была поставлена под сомнение, поскольку у многих женщин баллы отклоняются от нормы без каких-либо симптомов и признаков. На основании этого считается, что показатели Ньюджента не должны использоваться для постановки диагноза БВ у женщин в постменопаузе. Эта же рекомендация касается и критериев Амсея. Диагностика БВ, с точки зрения состава вагинальной микробиоты с помощью такого метода, как ПЦР-РВ, может обеспечить большую ясность у женщин в постменопаузе с симптомами.

## Лечение

Основу терапии БВ составляют 5-нитроимидазолы – метронидазол, тинидазол, а также клиндамицин. Эти методы лечения БВ направлены на эрадикацию УПМ, восстановление вагинальной микробиоты с доминированием лактобактерий. Однако у женщин в постменопаузе слизистая оболочка влагалища может не поддерживать это состояние в течение длительного периода при отсутствии одновременной МГТ. У женщин в постменопаузе, получающих системное или местное лечение эстрогенами, наблюдалось увеличение *L. crispatus*. Таким образом, рекомендуется первоначально обследовать и лечить женщин в постменопаузе с симптомами дефицита эстрогена, прежде чем ставить диагноз и лечить БВ. В этой ситуации следует провести пробную вагинальную терапию эстрогенами в течение как минимум 6–8 нед и оценить результат. Лабораторное подтверждение менопаузы по уровням эстрадиола в сыворотке не является необходимым для начала лечения при результатах физикального обследования, соответствующих ВВА, даже при отсутствии симптомов (Amabebe E., 2018).

МГТ локальным эстриолом связана с восстановлением слизистой оболочки влагалища и ее функции (Шперлинг Н.В., 2018).

В систематическом обзоре 53 исследований (2019) показано, что вагинальные эстрогены превосходят плацебо в отношении всех симптомов ВВА и некоторых мочевых симптомов, а также увлажняющие средства и лубриканты – в отношении объективных показателей ВВА и не оказывают системного влияния на другие органы-мишени (Biehl C., 2019). Эффективность эстриола была выше в 4 раза по сравнению с плацебо (ОШ 4,1, 95 % ДИ 1,9–8,9) (Lethaby A., 2016). В нескольких обзорах сообщалось, что женщины, получающие локальное гормональное лечение, имели значительно более высокие уровни свободного гликогена и повышенное количество лактобактерий по сравнению с женщинами, не получавшими их (Ratten L.K., 2021; Park M.G., 2023).

Показано, что местное применение эстриола лучше других средств устраняет атрофические изменения и эффективно в 80–90 % наблюдений и эффективнее, по сравнению с системной МГТ (Santen R.J., 2010). Однако симптомы ГУМС могут повториться после прекращения терапии, поэтому требуется долгосрочное лечение для сохранения достигнутого результата (срок поддерживающей терапии – до пожизненного применения) (Baber R.J., 2016).

В многоцентровом РКИ была изучена эффективность и безопасность вагинального эстриола в ультранизкой дозе в терапии ГУМС (Дикке Г.Б., 2022). Сравнивались две группы пациенток с ГУМС – в одной группе пациентки получали гель с эстриолом вагинально 50 мкг и во второй – крем с эстриолом вагинально 500 мкг по схеме (препараты применялись пациентками самостоятельно в течение 3 нед ежедневно 1 раз в день на ночь, далее проводилась поддерживающая терапия со снижением дозы до 2 раз в нед на протяжении 9 нед), общая продолжительность терапии – 12 нед. Отмечено увеличение значения зрелости вагинального эпителия от исходного, которое составило 21,4 и 18,9 балла соответственно,  $\Delta$  2,47 (95 % ДИ –4,07; 9,01 балла,  $p = 0,27$ ), что не превышает верхнюю границу ДИ 10 %. Это свидетельствует об отсутствии разницы в данном показателе после 12 нед терапии между обоими препаратами. Наблюдалось также облегчение или исчезновение симптомов ВВА, снижение pH-влагалищного содержимого, сопоставимое между группами. Безопасность обоих ЛС была одинаковой. Авторы пришли к выводу, что эффективность ультранизкой дозы 50 мкг/сут вагинального геля эстриола в улучшении симптомов и клинических признаков ВВА аналогична препарату вагинального крема с эстриолом в стандартной дозе (500 мкг/сут).

Пероральную терапию эстрогенами следует назначать пациенткам, у которых также наблюдаются системные умеренные/тяжелые симптомы менопаузы.

Если симптомы сохраняются, несмотря на 6–8-недельное применение вагинальной терапии эстрогенами, при подозрении на БВ следует одновременно назначить лечение АБ от БВ.

Ribeiro A.E. с соавт. (2018) сравнили эффекты введения изофлавонов и пробиотиков с гормональной терапией у женщин в постменопаузе и обнаружили, что после 16 нед лечения в группе гормональной терапии значительно улучшились симптомы менопаузы, снизился pH влагалища и увеличилось количество *Lactobacillus spp.*

Пробиотики положительно влияют на состав микрофлоры влагалища, способствуя пролиферации полезных микроорганизмов, изменяют состав интравагинальной микробиоты, предупреждают вагинальные инфекции в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Petricevic L. с соавт. (2008), в котором пробиотик, содержащий *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, вводился ежедневно в течение 14 дней, наблюдалось значительное улучшение по сравнению с показателем в группе плацебо.

Результаты другого исследования показывают, что следует рекомендовать альтернативный метод восстановления нормальной флоры влагалища с использованием перорального введения определенных штаммов лактобактерий (Silva V.F., 2024).

Оценка динамики урогенитальных расстройств на фоне терапии препаратом, содержащим *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее  $2 \times 10^7$ , 2 мг прогестерона, 0,2 мг эстриола, проведена у постменопаузальных пациенток (по схеме: 2 капсулы одновременно во влагалище, 1 раз в день 14 дней, затем по 1 капсуле в день 7 дней, далее в течение 2 мес по 1 капсуле 2 раза в неделю). На фоне терапии отмечалось улучшение в 2,8 раза показателя качества жизни, выраженная положительная динамика показателей индекса Купермана, средняя величина кариопикнотического индекса возросла более чем в 2 раза; отмечена положительная динамика уровня pH (Обоскалова Т. А., 2015). Применение препарата в режиме с наименьшей курсовой дозировкой по схеме: две капсулы 1 раз в сутки, в течение 20 дней, далее одна капсула 2 раза в неделю, в течение 9 нед является наиболее предпочтительным ввиду меньшей лекарственной интервенции, экономической выгоды и удобства терапии для пациента, при достижении эффекта у 60 % пациенток (Балан В.Е., 2019).

Сочетание прогестерона и эстриола в низких дозах при вагинальном пути введения оказывает умеренное трофическое действие на эпителий влагалища, способствуя накоплению в нем гликогена, что способствует формированию оптимальной кислой среды влагалища (pH 3,8–4,2), которая обеспечивает условия для жизнедеятельности лактобактерий, которые, в свою очередь, препятствует колонизации влагалища патогенными бактериями.

### 4.6.3. ВИЧ-инфицированные женщины

#### Эпидемиология

В последнее десятилетие обнаруживается тенденция роста доли полового пути передачи в структуре установленных путей инфицирования ВИЧ, в связи с этим наблюдается увеличение доли женщин в структуре ВИЧ-инфицированных лиц (соотношение мужчин и женщин достигло 1,8:1) (Хрянин А.А., 2018).

БВ чаще встречается среди ВИЧ-положительных женщин, чем среди ВИЧ-отрицательных (ОШ 3,5, ДИ 1,4–8,5) (Aralata T., 2021). Распространенность БВ у ВИЧ-инфицированных достигает 50,6 % и выше среди лиц в возрасте старше 35 лет, тогда как заболеваемость БВ связана с более молодым возрастом (<25 лет: корр ОШ 1,70, 95 % ДИ 1,27–2,27), а также определяемой вирусной нагрузкой ВИЧ (корр ОШ 1,54, 95 % ДИ 1,27–1,87) и более низким количеством CD4 (<350 клеток/мкл: корр ОШ 1,33, 95 % ДИ 1,01–1,76) (Asare K, 2023). Распространенность БВ в 2,3 раза выше у инфицированных одновременно ВИЧ и ВПЧ (Joshi S., 2020).

Ключевым фактором, определяющим восприимчивость к ВИЧ-инфекции, является состав вагинального микробиома, который может влиять на местную популяцию иммунных клеток и статус воспаления. Важно отметить, что риск заражения ВИЧ при половых контактах является многофакторным и определяется не только состоянием микробиоты полового тракта женщины, но также и состоянием микробиоты партнера, вирусной нагрузкой ВИЧ в крови полового партнера, наличием/отсутствием антиретровирусной терапии у партнера, гормональным фоном и фазой менструального цикла, которые также влияют на состояние микробиоты (Хрянин А.А., 2023).

### Особенности микробиоты

Наиболее распространенными микробами у ВИЧ-инфицированных являются *L. iners* (63 %) и бактерии, ассоциированные с БВ, а именно *G. vaginalis* (57 %), *A. vaginae* (41 %) и *U. parvum* (38 %) (Таку О., 2022). Также присутствие видов *Mobiluncus* (>25 в поле зрения) достоверно связано с БВ среди ВИЧ-инфицированных пациентов (Aralata T., 2021), при этом уровни ВИЧ обратно коррелируют с уровнями лактобактерий, но положительно коррелируют с *M. hominis*.

Аномальная микрофлора влагалища при БВ вызывает воспалительную реакцию (БВ связан с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и -8), что приводит к привлечению клеток иммунного ответа, которые становятся клетками-мишенями для ВИЧ-инфекции во влагалище, а повреждение эпителия обеспечивает легкий доступ вируса в ткани, что создает благоприятную среду для выживания и репликации ВИЧ (Хрянин А.А., 2023а). Эти результаты позволяют предположить, что лечение БВ и восстановление нормальной микрофлоры во влагалище может снизить восприимчивость и передачу ВИЧ.

Хрянин А.А. с соавт. (2023б) подчеркивают, что кишечный микробиом обладает потенциалом воздействия на заболевание, вызванное ВИЧ, на каждом этапе жизненного цикла вируса, от инфицирования до стадии СПИДа, что открывает возможность для терапевтического вмешательства, ориентированного на кишечный микробиом на каждом из этих этапов.

### Особенности клинической картины

Не описано. Субклиническое воспаление, которое начинается одновременно с потерей лактобактерий, приводит к увеличению воспалительных и иммунных маркеров (Borgdorff H., 2016).

### Диагностика и лечение

Особенностей диагностики и лечения БВ у ВИЧ-инфицированных нет. Женщины с ВИЧ-инфекцией и БВ должны получать ту же схему лечения, что и женщины, не имеющие ВИЧ (CDC, 2021). Добавление пробиотиков на протяжении 4 мес к стандартному пероральному метронидазолу не показало каких-либо дополнительных преимуществ в излечении и профилактике рецидива БВ – эффективность лечения составила 85 и 93,5 %, рецидив БВ наблюдался у 41,4 и 44,8 % в группах лечения и плацебо соответственно (Bangar S., 2023).

## 4.6.4. Женщины, инфицированные ВПЧ

### Эпидемиология

Распространенность ПВИ в популяции варьирует в широком диапазоне и зависит от региональных особенностей (в большинстве регионов от 9 до 24 %, в среднем – 12 %) и возраста (преобладание в возрасте моложе 25 лет – 16–29 случаев на 1 тыс. пациентов). Заболевания шейки матки в популяции встречаются у 10–15 % и представлены воспалительными заболеваниями (60–89 %) и интраэпителиальными неоплазиями (5–12 %) (Westrich J.A. et al., 2017).

Общая распространенность БВ среди ВПЧ-инфицированных женщин по данным метаанализа составляет 32 %, показана положительная связь между БВ и инфекцией ВПЧ (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,11–1,84) (Gillet E., 2011).

Частота инфицирования ВПЧ ВКР в общей популяции в РФ варьирует от 8 до 50 % (в большинстве регионов – 13–26 %) с преобладанием 16-го типа, а также 56-го и 31-го. В отличие от зарубежных исследований, в структуре выявленных типов вируса в РФ 18-й тип встречается редко (3,7 %) (Роик Е.Е., 2015).

В недавнем исследовании, выполненном на территории Пермского края ( $n = 498$ ), по результатам скрининга ВПЧ-ВКР был выявлен у 13,6 % женщин. Распределение генотипов в структуре ВПЧ-ВКР было следующим: 21 % – 16-й тип, 18 и 45-й типы составили 3 и 10 % соответственно, 66 % – другие типы. По данным цитологического исследования 88 % женщин имели NILM, 12 % – воспалительный тип мазка и БВ. При этом 75 % положительных проб с ВПЧ-ВКР приходились на возраст 30–49 лет (Булатова И.А., 2021).

Одномоментное выборочное популяционное кросс-секционное исследование среди коренных малочисленных народов Севера (ханты и манси), проживающих на территории ХМАО-Югра ( $n = 300$ ), показал, что ВПЧ ВКР было инфицировано 13 % человек. Наиболее часто вирусы выявлялись у женщин в возрасте от 30 до 50 лет – 60,5 %, у 18–29 лет – 44,8 %, у 50–69 лет – 33,3 %, у 70 лет и старше – 16,7 %.

средний возраст инфицированных составил 41,5 лет (Сафарова О.А., Дикке Г.Б. и др., 2019). Аналогичные результаты были получены в Республике Ингушетия ( $n = 1000$ ): ВПЧ выявлено у 14 % женщин, участвовавших в скрининге. Среди ВПЧ-положительных у 24 % – не было изменений ШМ, у 76 % – выявлены признаки атипии эпителия различной степени (9 % от всех женщин, обследованных в скрининге) и у 18,5 % – выявлен HSIL (1,6 % от общего числа обследованных), подтвержден гистологически (Гатагажева З.М., Дикке Г.Б. и др., 2020).

Риск HSIL у пациенток с положительным тестом на ВПЧ и аномальным тестом Папаниколау (ПАП-тест) составляет примерно 20 % и увеличивается до 33 %, если ВПЧ оказался положительным при двукратном исследовании (Massad L.S., 2013).

### Особенности микробиоты

Механизмы, приводящие к развитию РШМ, обусловлены не только персистенцией (интегрированной формой) ВПЧ ВКР, но и другими факторами, среди которых воспаление, УПМ, снижение численности лактобактерий в вагинальном содержимом увеличивают риск интраэпителиальных поражений и РШМ.

ВПЧ изменяет состав и разнообразие вагинальной микробиоты, а БВ еще больше усиливает эту тенденцию (Liu Y., 2023), изменяя структуру вагинального бактериального сообщества с CST III на CST IV (Chen Y., 2020). Обнаружено, что нарушения микробиоты возникают на ранней стадии инфекции ВПЧ. Численность лактобактерий уменьшается, в то время как количество бактерий, связанных с БВ, таких как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Dialister*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera*, *Mycoplasma* и др., увеличивается (Wei Z.T., 2021).

Персистирующая ВПЧ-инфекция, ИППП (хламидийная инфекция) и дисбиозы влагалища (БВ) связаны с хроническим воспалением и ответственны за прогрессирование CIN и риск РШМ. Прогрессирование тяжести CIN связано с уменьшением относительной численности *Lactobacillus* spp. и увеличением разнообразия микробиоты влагалища (Mitra A., 2015). Кластерный анализ, выполненный Mitra A. с соавт., выявил увеличение частоты тяжелых форм заболевания при инфицировании УПМ (без изменений – 20,1 %, LSIL – 52,2 %, HSIL – 92,3 %, инвазивный рак (ICC) – 40 %). Нарушения микробиоты влагалища обнаружены у 71,9 % женщин с РШМ I стадии (Kovachev S.M., 2020). Выявлено несколько родов (таких как *Prevotella*, *Gardnerella*, *Fannyhessa*), которые чаще встречались в группе HSIL, по сравнению с NILM или LSIL, независимо от ВПЧ (Peremykina A., 2024). Эти данные подтверждают результаты другого исследования, в котором показано, что более высокое разнообразие микробиома с истощением *Lactobacillus*, особенно *L. crispatus*, было связано с тяжестью заболеваний шейки матки (Ma Y., 2023).

Дисбиоз влагалища связан с повышенным риском: заражения ВПЧ – ОР 2,68, 95 % ДИ 1,64–4,40 (Martins V.C.T., 2023), персистенции ВПЧ ВКР – ОР 1,18, 95 % ДИ 1,01–1,38 (Brusselsaers N., 2019), поражения шейки матки для CIN – ОР 1,51, 95 % ДИ 1,24–1,83 (Brusselsaers N., 2019), CIN 3 и РШМ – ОР 2,01, 95 % ДИ 1,40–3,01 (Gillet E., 2012).

### Особенности клинической картины

БВ и воспалительная реакция были независимо связаны с тяжестью неоплазии шейки матки у ВПЧ-положительных женщин (de Castro-Sobrinho J.M., 2016). Стойкому воспалению способствует хроническое течение БВ и персистенция ВПЧ. Характерную особенность хронического воспаления можно объяснить лимфоцитарной инфильтрацией. Антитела или цитокины секретируются Т- и В-лимфоцитами, которые участвуют в повреждении тканей и рекрутировании воспалительных клеток (Zhou Z.W., 2021). Предполагается, что воспаление, связанное с БВ, в основном обусловлено высокими уровнями провоспалительных цитокинов, а не с рекрутированием иммунных клеток (Зиганшин А.М., 2023). Исследование, сравнивающее женщин с РШМ или дисплазией и женщин без неоплазии, показало, что среда с преобладанием микроорганизмов не-*Lactobacillus* характеризовалась провоспалительной, хемотаксической, гемопозитической и адаптивной иммунными системами, таким образом, коррелируя с дисбиозом, воспалением и раком (Łaniewski P., 2018). В очаг хронического воспаления привлекаются мононуклеарные фагоциты, NK-клетки (естественные киллеры), Т-лимфоциты, которые осуществляют синтез различных цитокинов: ИЛ-2, -6, -12, -18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  (Байрамова Г.Р., 2017). С другой стороны, модификации цервикально-влагалищной среды могут действовать вместе с ВПЧ-инфекцией, внося свой вклад с ранних стадий РШМ, создавая состояние локальной иммуносупрессии (ИЛ-10, ИЛ-4, ФНО-1 $\beta$ , макрофаги 2-го типа) (Audirac-Chalifour A. et al., 2016; Зиганшин А.М., 2023).

## Диагностика

Вторичная профилактика РШМ (скрининг) у небеременных женщин проводится в соответствии с современными подходами и эффективностью (ВПЧ-тест и цитологическое исследование) с частотой, предусмотренной нормативными документами Минздрава России. Анализ на ДНК бактерий методом ПЦР, количественное определение, согласно Стандарту первичной медико-санитарной помощи взрослым при бактериальном вагинозе (приказ Минздрава России от 26 июля 2023 г., № 385н, зарегистрирован в Минюсте 28 августа 2023 г., № 74984) рекомендуется всем пациенткам.

## Лечение

На сегодняшний день отсутствуют доказательства того, что лечение БВ обеспечивает полное разрешение ВПЧ и предупреждает развитие ЦИН. Тем не менее необходимо активно выявлять БВ и другие воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта и своевременно проводить их санацию.

Установлено, что для пациенток с ЦИН характерна исходно высокая частота сопутствующих нарушений биоценоза влагалища, в том числе БВ (44,6 %) и вагинита (26,8 %), что требует проведения санации перед проведением лечения деструктивными методами (Календжян А.С., 2015).

Применение комплексного препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ у пациенток, инфицированных ВПЧ, со смешанными вульвовагинитами и CIN I, продемонстрировало более высокую (в 4 раза) клиническую эффективность, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз, в сравнении с комплексным препаратом, содержащим метронидазол 500 мг и миконазол (Кононова И.Н., 2021).

БВ как самостоятельное заболевание вызывает снижение местной и общей иммунологической защиты организма, а в условиях сочетания с папилломавирусными поражениями гениталий усугубляет тяжесть иммунологических нарушений, характерных для ПВИ. Применение имеющихся на сегодняшний день методов терапии данной микст-инфекции малоэффективно, что требует использования этиопатогенетически обоснованных методов лечения и комплексного подхода, направленного на ликвидацию этиологического фактора и патологического очага, а также на повышение резистентности организма.

Предлагаемая Шперлинг Н.В. с соавт. (2006) методика с применением комплекса препаратов, проявляющих иммуностропные (йодофеназон 100 мг 1 таблетка 3 раза в день 5 дней), бактерицидные и противовоспалительные (нистатин/нифурател, крем вагинальный, 400 тыс. МЕ/г+0,1 г/г, 2,5 г во влагалище 2 раза в день в течение 8 дней) свойства с последующей электрической деструкцией поражений, продемонстрировала в клинических исследованиях высокую эффективность при лечении больных с папилломавирусными поражениями аногенитальной области и шейки матки в сочетании с БВ.

У женщин с ПВИ (с остроконечными и плоскими кондиломами влагалищной стенки и шейки матки), ассоциированной с БВ, использовали комплекс, включающий местно ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  человеческий рекомбинантный по 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней (для лечения ПВИ) и системно метронидазол по 500 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней (для лечения БВ). Деструктивные методы лечения ПВИ не применялись. Результаты исследования показали, что нормализация влагалищного микробиоценоза произошла у всех женщин через 2 нед после лечения. Через 6 мес в шейке матки ДНК ВПЧ не определялась у 81,8 %, через 12 мес элиминация ВПЧ произошла у 90,9 %, рецидивов БВ не было (Шперлинг Н.В., 2017).

Аминодова И.П. с соавт. (2015) продемонстрировали эффективность применения комбинированного препарата, содержащего ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  человеческий рекомбинантный не менее 50 000 МЕ, метронидазол 250 мг и флуконазол 150 мг, в форме вагинальных суппозиториях с последующей радиоволновой деструкцией кондилом или эксцизионной биопсией в сочетании с выскабливанием стенок цервикального канала и биопсией эндометрия – при HSIL или фотодинамической терапией с использованием фотодитазина – при ЦИН I. Клиническое выздоровление в отношении БВ (прекращение патологических выделений из влагалища) наступило у 90,6 % пациенток, микроскопическое – у всех. Рецидивов БВ в течение 2 мес наблюдения после окончания лечения не было зарегистрировано. Нормальная кольпоскопическая картина после физических методов лечения отмечена у 89,1 % пациенток.

Доброхотова Ю.Э. с соавт. (2017) в составе комплексной терапии применяли 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевую соль (Галавит<sup>®</sup>) в форме ректальных суппозиториях по схеме (по 100 мг 1 раз в 3 дня, курс 30 дней) у пациенток с дисплазией шейки матки различных степеней тяжести в условиях острого специфиче-

ческого вульвовагинита трихомонадной или хламидийной этиологии в сравнении с пациентками, получавшими только этиотропную терапию. В результате проведенного лечения у пациенток основной группы на фоне иммунотерапии препаратом Галавит по данным иммунограммы наблюдалось достоверное увеличение уровня CD3+ и CD4+ лимфоцитов, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, тогда как в группе сравнения отмечено снижение показателей иммунной защиты организма. Кроме того, в основной группе отмечалась достоверно более выраженная динамика снижения уровня IgG и IgM к Chlamydiales Trachomatis по сравнению с группой контроля без иммунотерапии. По результатам контрольного цитологического обследования через 1 мес после окончания терапии в основной группе в 2 раза чаще наблюдался регресс дисплазии шейки матки (84 % против 41 % пациенток группы контроля). По данным ПЦР и бактериоскопического исследования через 1 и 6 мес после лечения возбудителей выявлено не было и через 6 мес при контрольной жидкостной цитологии признаков дисплазии не было выявлено ни у одной пациентки обеих групп. Таким образом, авторы объясняют действие Галавита комбинированным механизмом действия: иммуномодулирующий – связан со способностью регулировать функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов) и антителообразование, а также стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) клетками-продуцентами; противовоспалительное действие – обусловлено обратимым ингибированием на 6–8 ч избыточного синтеза провоспалительных цитокинов; антиоксидантная активность – проявляется как за счет прямого подавления некоторых гиперреактивных соединений (гипохлорит ион, перекисный радикал), модуляции активности антиоксидантных ферментов, так и за счет снижения выработки гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, что в итоге способствует защите тканей и органов от разрушительного воздействия радикалов. Комплексный механизм действия позволяет рассматривать препарат Галавит как необходимый компонент патогенетической терапии воспалительных заболеваний различной этиологии.

В целом реализуемые фармакологические эффекты препарата Галавит зависят от частоты/кратности приема. Максимальный противовоспалительный эффект достигается при ежедневном приеме. Для поддержания нормальной (физиологической) реактивности иммунной системы необходим прием с интервалом 48 ч. Для поддержания клинической ремиссии требуется прием с интервалом 72 ч, что закрепляет полученный эффект, нормализует активность иммунокомпетентных клеток и увеличивает длительность межрецидивного периода (Мгерян А.Н., 2023).

Таким образом, иммуномодулирующая и противовоспалительная активность препарата Галавит в составе комплексного лечения острого специфического трихомонадного и хламидийного кольпита способствовала нормализации функциональной активности иммунитета на местном и системном уровне, достижению стойкой элиминации возбудителя и ускорению регресса возникшей на фоне воспаления дисплазии эпителия шейки матки. Сделан вывод об очевидном преимуществе комплексного лечения дисплазии шейки матки на фоне специфического кольпита с применением иммунотерапии.

Чернова Н.И. с соавт. (2018) оценили эффективность суппозиториев Суперлимф в терапии пациентов с сочетанной инфекцией (генитальный герпес, ПВИ, БВ, аэробный уретрит, рецидивирующий КВВ, уреа- и микоплазменная инфекция). Применяли стандартную терапию в зависимости от ведущей инфекции и, кроме этого, назначали Суперлимф 25 ЕД по 1 суппозиторию 1 раз в сутки ректально, длительность курса до 10 дней. На 11-й день комплексного лечения констатировано отсутствие зуда и жжения, обильных выделений у 93,3 % пациентов, в контрольной группе – у 70 %. При контрольном визите через  $21 \pm 5$  дней лечения ремиссия генитального герпеса отмечалась у 93,3 против 37,1 % человек, ПВИ – у 61,1 против 70 %. БВ через 2 мес диагностирован у 3,3 и 18,8 % пациенток соответственно.

Селина Н.Н., Роговская С.И. с соавт. (2018) считают, что состояние мукозального иммунитета определяет не только тяжесть воспалительных процессов и нарушения микробиоценоза генитального тракта, но и течение репаративных процессов и риск осложнений после деструктивных методов лечения. По мнению авторов, деструкция поврежденных ВПЧ тканей не является гарантией излечения – лечение должно быть подкреплено иммуномодулирующей терапией.

Согласно Алгоритму «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. LSIL (CIN I): тактика ведения, профилактика рецидивов», разработанному В.Н. Прилепской с соавт. (2020), рекомендованы комбинированные методы – применение деструктивных методов в комплексе с препаратами с неспецифическим противовирусным действием (ком-

плекс антимикробных пептидов и цитокинов Суперлимф® 25 ЕД суппозитории ректальные и вагинальные). Схема применения: до проведения деструкции – по 1 суппозиторию вагинально, 1 раз в сутки. Длительность курса – 10 дней до деструкции. После проведения деструкции – по 1 суппозиторию ректально, 1 раз в сутки. Длительность курса – 10 дней. Повторить в последующие два менструальных цикла, по 1 суппозиторию вагинально. Длительность курса – 10 дней. С целью профилактики возможных рецидивов целесообразно проведение повторных курсов терапии препаратом Суперлимф®.

При лечении женщин с LSIL по предложенной схеме эффективность комбинированного лечения была выше и составила 86,7 %, в то время как при монодеструкции – 64,7 %. Важно, что рецидив к 6-му месяцу наблюдения выявлен у 4,5 и 23,5 % женщин соответственно. Кроме того, при комбинированной терапии отмечались более быстрая эпителизация шейки матки после деструктивного лечения и более высокая частота элиминации ВПЧ через 6 мес (Абакарова П.Р., 2019). Аналогичные результаты были получены в более раннем исследовании, выполненном Хлебковой Ю.С. с соавт. (2017), в котором наряду с LSIL обнаружен БВ (57,5 %), инфекция, вызванная УПМ (43,1 %), грибы рода *Candida* (30,6 %), а также другие – с меньшей частотой, сочетанная инфекция была у каждой третьей пациентки.

В проведенном Селиной Н.Н. (2018) исследовании у пациенток с HSIL вульвовагинит был обнаружен 93,3 %, цервицит – у 63,3 % пациенток. В основной группе применялось комбинированное лечение с использованием Суперлимфа (назначали по 1 суппозиторию на ночь ректально, на протяжении 5 дней до проведения деструкции очагов и в послеоперационном периоде с 5-го дня в течение 5 дней; далее – по 1 свече на ночь вагинально в течение 10 дней в последующие 2 менструальных цикла в I фазу) и радиоволновой эксцизии, в контрольной – эксцизия после санации суппозиториями, содержащими метронидазол и миконазол. Эффективность препарата Суперлимф в составе комплексного лечения пациенток с HSIL подтверждается следующими результатами: полной элиминацией ВПЧ ВКР (против 63 % в контрольной группе), отсутствием клеточной атипии в цитологических мазках через 6 мес (против 17 %), положительной динамикой кольпоскопической картины у 83 % пациенток (против 60 %), сокращением площади йоднегативных зон в среднем в 3,5-4 раза, полной эпителизацией на 30-й день – у 100 % (против 80 % пациенток соответственно), незначительным уровнем осложнений: сукровичные выделения на 7-й день были у 3 % пациенток, в то время как в контрольной – у 30 %, иногда значительные; а также наблюдались инфекционно-воспалительные осложнения у 27 % пациенток контрольной группы.

Известно, что путь введения препарата, максимально приближенный к очагу воспаления – вагинальный, что обеспечивается удобной формой выпуска в виде торпедоподобной суппозитории. Однако компоненты ЛС Суперлимф не проникают в кровоток и не оказывают системного действия. Механизм его заключается не в воздействии молекул непосредственно на клетки и ткани, как у большинства лекарственных препаратов, а состоит в стимуляции собственных клеток лимфоидного ряда, участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Это действие обеспечивается «хоуминг-эффектом» – сродством лимфоцитов к рецепторам (адресинам) эндотелия венул, дренирующих слизистые оболочки «домашнего региона», в частности, женского урогенитального тракта. Данный эффект обеспечивается миграцией «специализированных» (дифференцированных) лимфоцитов – стимулированных антигенами Т-лимфоцитов в лимфоузлах обратно в очаг инфекции, что и приводит к эффективной эрадикации возбудителей инфекции и противовоспалительному действию (Huang Y., 2022). Благодаря описанному эффекту возможно введение препарата Суперлимф ректально, поскольку механизм влияния на стимуляцию Т-лимфоцитов будет таким же, как описано выше.

#### 4.6.5. Женщины с гинекологическими заболеваниями

##### Эпидемиология

По данным ВОЗ (2023), во всем мире СПКЯ поражает примерно 8–13 % женщин репродуктивного возраста, до 70 % больных женщин остаются невыявленными. Эндометриозом страдают примерно 10 % (190 миллионов) женщин и девочек репродуктивного возраста в мире. Оценки распространенности аденомиоза ограничиваются группой женщин, перенесших гистерэктомию, среди которых он обнаруживается у 8,8–61,5 % пациенток (Urson K., 2020). Стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости миомой матки составляет 242 на 100 тыс. человек (Cheng L.C., 2022). РШМ, рак эндометрия и яичников в структуре онкологической заболеваемости женщин в России имеют наибольший удельный вес, составляя 37,3 % (Максимов С.Я., 2017). Рас-

пространенность хронического эндометрита (ХЭ) в общей популяции составляет от 14,1 до 24,4 %, а при нарушениях фертильности регистрируется в диапазоне от 2,8 до 56 % (Kimura F., 2021).

Риск развития гинекологических заболеваний у женщин с БВ стал изучаться совсем недавно, поэтому распространенность симптоматического БВ у этой категории пациенток неизвестна.

### Особенности микробиоты

Все большее число исследований демонстрирует определенные закономерности изменения микробиоты влагалища при гинекологических заболеваниях, однако взаимодействие между ними остается малоизученным.

Систематический обзор и метаанализ 87 исследований по 9 заболеваниям, с 7726 участниками, выполненными в 2024 г. Zhou Z. с соавт., показали связь между изменениями кишечной и влагалищной микробиоты и гинекологическими заболеваниями, причем наблюдались общие изменения при разных заболеваниях, а не изменения, специфичные для конкретной нозологии, которые характеризовались увеличением биоразнообразия вагинальной микробиоты и, наоборот, снижением кишечной. Доказательства специфичности присутствия отдельных таксонов не было обнаружено ни для одного заболевания, среди которых в данном исследовании были ПВИ, СПКЯ, эндометриоз, аденомиоз, ЦИН, РШМ, миома матки, рак эндометрия и рак яичников. Однако удалось установить, что в микробиоте пациенток с СПКЯ чаще наблюдалось увеличение количества *Prevotella*, а количество бактерий рода *Clostridium*, *Sneathia* и *Megasphaera* увеличивалось при ЦИН и РШМ и совпадало с БВ.

Нарушения состава микробиоты кишечника у пациенток с СПКЯ было изучено в систематическом обзоре и метаанализе (28 исследований, 1948 пациенток) и обнаружены противоречивые данные в отношении относительной численности бактерий, но наблюдалось истощение количества *Lachnospira* и *Prevotella* и увеличение количества *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Fusobacterium*, *Escherichia* и *Shigella*. Дисбактериоз кишечника при СПКЯ, кроме того, характеризовался уменьшением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты и метаболизирующих желчные кислоты, что свидетельствует о сдвиге баланса в пользу провоспалительных бактерий (Li P., 2023). Установлено, что бактерии, продуцирующие гамма-аминомасляную кислоту, количество которых увеличивается при СПКЯ, включая *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, имели положительную корреляцию с уровнями ЛГ в сыворотке и соотношением ЛГ/ФСГ (Liang Z., 2021). Исследования подтвердили, что микробиота кишечника может влиять на метаболизм глюкозы и липидов, чувствительность к инсулину, секрецию гормонов и развитие фолликулов у женщин, изменяя проницаемость слизистой оболочки кишечника и секретируя метаболиты (Zhou M., 2024). Обсуждается вклад дефицита витамина D в дисбиоз кишечника и изменение метаболизма эстрогенов, а также их ключевая роль в патогенезе миомы матки (Elkafas H., 2022).

В обзоре, в который было включено 28 клинических исследований и 6 исследований на животных, показано, что бактерии, ассоциированные с БВ, и снижение численности лактобактерий в шейно-влагалищной микробиоте связаны с эндометриозом и бесплодием. Исследования на животных подтверждают двунаправленную связь между микробиотой кишечника и возникновением и прогрессированием эндометриоза. Предполагается участие оси «кишечник–мозг» в этом процессе (Salliss M.E., 2021). Возможные объяснения последствий дисбиоза при эндометриозе включают теорию «бактериального заражения и иммунную активацию», нарушение функции кишечника из-за выброса цитокинов, изменение метаболизма и передачи сигналов эстрогена, а также aberrantный гомеостаз стволовых клеток (Jiang L., 2021).

Современное представление о «здоровой» микробиоте влагалища, характеризующееся низким биоразнообразием и богатством лактобактерий, подвергается сомнению, поскольку женщины могут иметь разнообразный вагинальный микробный состав при отсутствии заболевания. Структуры верхнего репродуктивного тракта (эндоцервикс, матка, фаллопиевы трубы и яичники) имеют микробиоту с отчетливо более низкой биомассой, чем влагалище (в 100–1000 раз меньше). В образцах эндометрия от здоровых фертильных женщин *Lactobacillus* был самым распространенным родом (71 %), в меньшей степени присутствовали «представители» *Gardnerella* (13 %), *Bifidobacterium* (4 %), *Streptococcus* (3 %) и *Prevotella* (1 %) (Elkafas H., 2022).

Существует баланс между бактериями верхнего репродуктивного тракта и иммунной системой, изменения же в бактериальной среде и иммунной системе (или окружающей среде) могут привести к дисбиозу в этих отделах половой системы, повышенным концентрациям провоспалительных цитокинов в цервикальной

и вагинальной жидкости. Предполагается, что вагинальный гомеостаз может быть нарушен двумя разными механизмами: во-первых, сдвиг в сторону увеличения бактериального разнообразия может вызвать воспаление влагалища, а во-вторых, изменяется местный иммунитет, что нарушает микробиоту в ответ на изменение окружающей среды. Все это оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье и способствует воспалению и развитию гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, бесплодие, рак эндометрия и яичников (Gholiof M., 2022).

Наиболее изученным является вопрос о микробиоте влагалища и матки у пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) и нарушением репродуктивной функции (бесплодием, привычным невынашиванием беременности, неудачами имплантации яйцеклетки в программах ВРТ). В решении вопроса о патогенетическом лечении этих пациенток ведется активный поиск этиологических факторов заболевания.

Определение таксономического профиля микробиоты эндометрия при ХЭ разной степени выраженности у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе показало, что для этой нозологии характерно присутствие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. и снижение *Lactobacillus* spp. и бактерий рода *Eubacterium* (Цыпурдеева Н.Д., 2018).

Состав микроорганизмов полости матки у женщин с ХЭ и идиопатическим бесплодием был представлен *Lactobacillus* spp. (66,2 %), *Staphylococcus* spp. (44,8 %), микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (22,1 %), *Ureaplasma* spp. (19,3 %), *Streptococcus* spp. (15,2 %), *G. vaginalis* (11,03 %), *A. vaginae* (10,34 %). Наличие уреоплазмы увеличивало риск развития ХЭ в 4,5 раза (ОШ 4,5 95 % ДИ 1,0–20,03), персистенция *A. vaginae* и *Staphylococcus* spp. – в 7 раз (ОШ 6,96 95 % ДИ 0,86–56,6) и 2,5 раза (ОШ 2,5 95 % ДИ 1,034–6,043) соответственно. Авторы делают вывод, что риск развития ХЭ увеличивается при персистенции некоторых микроорганизмов в полости матки (Тапильская Н.И., 2020).

Cicinelli E. с соавт. (2014) отметили преобладание УПМ (77,1 %), а также наличие в меньшей степени микро-/уреоплазм (25,3 %) и хламидий (12,7 %).

Отсутствие доминирования *Lactobacillus* spp. в рецептивном эндометрии связано со значительным снижением имплантации – 60,7 против 23,1 % ( $p = 0,02$ ), относительная численность *Lactobacillus* spp. с отсечкой R90 % является значимой переменной, способной прогнозировать репродуктивный успех (Mogno I., 2016).

В систематическом обзоре и метаанализе были проанализированы риски, связанные с БВ у бесплодных женщин: БВ оказался высоко предсказуемым предиктором маточной колонизации БВ-ассоциированными и другими бактериями (ОР 23,2, 95 % ДИ 2,6–205,9,  $p < 0,001$ ). При этом у женщин с БВ по сравнению без него частота зачатия не различалась, напротив, доклиническая потеря беременности была в 2,8 раза выше, а выкидыш в I триместре – в 3,6 раза выше (van Oostrum N., 2013).

Swidsinski A. с соавт. (2013) визуализировали доминирование *Gardnerella v.* в биопленке внутри фолликулярного и лютеинового эндометрия методом флуоресцентного зонда FISH Gard C3 (с увеличением 1000).

Вирус герпеса HHV-6A в эндометрии обнаружен у 43 % женщин с необъяснимым бесплодием, по сравнению с 0 % у женщин с историей успешной беременности (Marcí R., 2016). Систематический обзор и метаанализ связи между инфекцией ВПГ-2 и БВ подтвердил причинно-следственную связь с суммарным ОР 1,55 (95 % ДИ 1,30–1,84) (Esber A., 2015). Неудачи ЭКО у женщин с ВПЧ встречались в 2,3 раза чаще, по сравнению с неинфицированными женщинами (Pereira N., 2015). По мнению Дикке Г.Б. с соавт. (2021), ХЭ – это бактериально-вирусный «коктейль», поскольку выделение вирусов обнаружено у 92 % пациенток, с преобладанием ВПГ-1 и -2 (82 %), а также вирусами Эпштейн–Барр, цитомегаловируса, ВПЧ (42–50 %). Авторы считают, что ХЭ – это извращенный локальный иммунный ответ макроорганизма на инфекционное воздействие, а длительность течения ХЭ является основным фактором, определяющим глубину и распространенность повреждения эндометрия.

## Диагностика

Выявление микробного агента у женщин с ХЭ и нарушением репродуктивной функции в рутинной амбулаторной практике не является необходимым, так как мировой опыт с высоким уровнем доказательности демонстрирует вариабельность микробиоты и необходимость эмпирической АБТ препаратами широкого антибактериального спектра действия и ЛС с противовирусным действием.

## Лечение

Вопрос об аутоиммунном компоненте ХЭ снят. Имеет место дисбаланс цитокинов Th1/Th2 с повышением уровней провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-8,  $-1\beta$  и ФНО- $\alpha$  и некоторые другие. Поэтому кроме АБ необходима терапия, повышающая неспецифическую резистентность организма и нормализующая деятельность иммунной системы.

Зарубежные авторы указывают на высокую эффективность АБТ ХЭ и восстановление фертильности после нее с увеличением показателя живорождений в программах ЭКО (ОР 9,75) при условии излечения ХЭ по сравнению с продолжающейся после лечения персистенции патологического процесса (Liu J., 2022, 2023). При дополнении АБТ внутриматочным введением богатой тромбоцитами плазмы частота наступления беременности увеличивалась до 75,9 %, показатель живорождений достигал 62,7 % при излечении ХЭ, тогда как при сохраняющихся признаках ХЭ они были ниже – 40,0 и 36,7 % соответственно (Huang W., 2020).

Вопрос о применении иммуномодулирующих средств остается открытым. В метаанализе 53 исследований они признаны «полезными» для пациентов с бесплодием и рецидивирующим нарушением имплантации (Melo P., 2022). Сетевой метаанализ 16 РКИ, обобщивший результаты влияния иммуномодуляторов у пациенток с рецидивирующим нарушением имплантации, показал наилучшие результаты при внутриматочном введении аутологических мононуклеарных клеток периферической крови, получаемых от пациенток перед ЭКО, с увеличением шансов на живорождение в 2 раза по сравнению с другими средствами (Liu M., 2022). Результат подтвержден в другом сетевом метаанализе (21 РКИ) с улучшением данного показателя в 3 раза (Wang C., 2021). Ряд отечественных исследований посвящены изучению эффективности ЛС, содержащего комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов (Суперлимф), который получают из мононуклеарных клеток периферической крови (лейкоцитов крови свиней). Преимуществом данного ЛС является локальное действие и удобство применения пациентками самостоятельно в виде вагинальных или ректальных свечей. Показано его положительное влияние на элиминацию возбудителей и разрешение ХЭ, экспрессию определенных генов, нормализацию баланса про- и противовоспалительных цитокинов, частоту наступления беременности и живорождений (Доброхотова Ю.Э., 2019; Дикке Г.Б., 2021, 2023; Тапильская Н.И., 2022; Суханов А.А., 2023).

Современное понимание тесной связи между иммунитетом и микробиотой половых путей находится на начальной стадии, и необходимы дополнительные качественные исследования, чтобы углубить понимание этой взаимосвязи и оценить, как эти знания могут быть использованы для улучшения диагностики и лечения гинекологических заболеваний.

### Ключевые положения и практические рекомендации

1. Лечение БВ проводят с целью эрадикации возбудителей, избавления от симптомов, профилактики ИППП и осложнений после родов и хирургических операций.
2. Показаниями для лечения БВ являются: наличие симптомов БВ, положительный результат микроскопии, вне зависимости от наличия/отсутствия симптомов у беременных женщин со спонтанными преждевременными родами или выкидышами во II триместре в анамнезе; ББВ у женщин, планирующих/перенесших гинекологические хирургические или инвазивные диагностические процедуры.
3. Рекомендуются лечение с помощью этиотропных препаратов «первой линии» – ЛС группы 5-нитроимидазола (метронидазол) или линкозамидов (клиндамицин) внутрь или вагинально, которые имеют сопоставимую эффективность на уровне 80 %. Однако у 50–80 % пациенток наблюдаются рецидивы в течение 12 мес, что свидетельствует о недостаточной эффективности монотерапии указанными ЛС для эрадикации возбудителей и диктует необходимость применения дополнительных методов лечения.
4. Учитывая полимикробный характер БВ, включающий не только анаэробные бактерии, но и в большинстве наблюдений аэробную группу микроорганизмов и колонизацию грибами *Candida* spp., образующих биопленки, рекомендуется применение комбинированных ЛС с по-

- вышенной дозой (метронидазол 500 мг и миконазол 100 мг вагинально 2 раза в день 7 дней или метронидазол 750 мг и миконазол 200 мг вагинально 1 раз в день 7 дней) или антисептики (деквалиния хлорид, ПВИ и хлогексидин обладают сопоставимой эффективностью, однако следует учитывать их различное подавляющее действие на лактобактерии).
5. При сочетанном БВ с домированием в клинической картине КВВ целесообразно применять комбинацию: ЛС – альтернативный препарат группы 5-нитроимидазола (тинидазол 2 г внутрь однократно) и антимикотическое средство широкого спектра против *C. albicans* и *non-albicans* и грамположительных/отрицательных бактерий (сертаконазол 300 мг во влагалище двукратно с интервалом 7 дней). При осложненном течении с наличием поражений кожи вульвы и перианальной области рекомендуется наносить на эти участки крем, содержащий сертаконазол, 2 раза в день в течение 14 дней.
  6. Комбинированные препараты, содержащие терконазол или орнидазол, а также неомицин и/или полимиксин В не подходят для лечения БВ и предназначены для лечения аэробного вагинита и профилактики КВВ. При сочетанном аэробном вагините и клинически выраженном КВВ рекомендуется продолжение лечения препаратом, содержащим нистатин в дозе 100 000 ЕД, до 20 дней (целесообразность увеличения курса лечения сомнительна ввиду высокого риска развития резистентных форм и снижения комплаентности). Доза эконазола 150 мг в составе комбинированного ЛС недостаточна для эрадикации грибов (рекомендуемая доза – 200 мг). В обоих случаях целесообразно дополнить лечение сертаконазолом 300 мг вагинально однократно.
  7. При БВ сочетанном с аэробным вагинитом и *Candida spp.*, с клинически выраженной картиной воспаления целесообразно применять комбинированное ЛС, содержащее метронидазол 500,0 мг, хлорамфеникол 200,0 мг, натамицин 150,0 мг, гидрокортизона ацетат 15,0 мг по 1 свече во влагалище 10 дней.
  8. Двухэтапная терапия клиндамицином с последующим введением пробиотиков вагинально для долгосрочного восстановления концентрации лактобактерий во влагалище неэффективна, не предотвращает рецидивы БВ и нецелесообразна.
  9. Рекомендуется **одновременно** с АБТ метронидазолом внутрь (но не с клиндамицином) применять пробиотики для восстановления нормальной микробиоты влагалища вагинально (10 дней) или внутрь (30 дней) (схемы лечения имеют доказательную базу и эффективны в 90,4 и 85,1 % соответственно). При наличии дисбиоза кишечника или хронических ИМП, а также при рецидивирующем течении БВ целесообразно применять пробиотики внутрь.
  10. Совместное применение пробиотика внутрь и АБ вагинально или внутрь повышает частоту излечения БВ на 20 % и снижает риск рецидива БВ через 1 мес после излечения на 45 %.
  11. Учитывая субклинический характер течения БВ с целью снижения воспалительной реакции, микробно-тканевой интоксикации и повреждения эпителия влагалища целесообразно применять пробиотик, содержащий живые лактобактерии не менее  $1 \times 10^7$ , белки, витамины, микроэлементы и цитокины 5 ЕД вагинально в течение 10 дней одновременно с АБТ, но доказательства эффективности его пока недостаточны и требуется проведение дополнительных исследований.
  12. Применение метронидазола или клиндамицина коротким курсом создает предпосылки для рецидивов БВ и не рекомендуется.
  13. Супрессивная терапия рецидивирующего БВ рекомендуется, так как увеличивает время до очередного рецидива, но не обеспечивает длительного эффекта и поэтому ее применение нецелесообразно.
  14. Рекомендуется устранение модифицируемых факторов риска БВ для профилактики рецидивов.
  15. Использование пробиотиков при рецидивирующем БВ предполагает их введение внутрь длительно (6 мес).
  16. Борная кислота (свечи 600 мг 20 дней во влагалище) в сочетании с терапией АБ приводит к сомнительному результату у женщин с рецидивирующим БВ (в течение 6 мес рецидивы наблюдаются у 31 % пациенток).

17. С учетом сведений о нарушениях иммунного ответа при рецидивирующем БВ и особенно сочетанных с герпес-вирусом инфекциях адъювантная иммуномодулирующая терапия с целью коррекции и стабилизации иммунного статуса во время стартовой терапии и в период обострения заболевания (рецидива) является целесообразной. Применение комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов (свечи для вагинального или ректального введения 1 раз день 10 ЕД в течение 10 дней с повторным курсом через 2 мес или 10 ЕД в течение 20 дней одним курсом) сокращает частоту рецидивов БВ до 12,5 и 6,7 % в течение 6 мес соответственно и является фармако-экономически оправданным.
18. При рецидивирующем течении БВ целесообразно принимать во внимание предикторы рецидивов, выявленные после лечения второго эпизода заболевания – персистенция *G. vaginalis* с высокой численностью (более 50 % в структуре микробиоты), колонизация влагалища *L. iners*, высокие значения противовоспалительного цитокина ИЛ-4 после лечения (концентрация 79 пг/мл и выше свидетельствует о риске развития рецидива БВ с вероятностью 80 % в течение 6 мес). При наличии предикторов рецидива целесообразно провести повторный курс лечения иммуномодулятором (комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов, свечи для вагинального или ректального введения 1 раз день 10 ЕД в течение 20 дней).
19. Высококачественными исследованиями показано влияние лечения половых партнеров, колонизированных *G. vaginalis* и/или другими БВ-ассоциированными бактериями, на частоту рецидивов БВ у женщин после лечения (снижение до 17 %), таким образом, подход с партнерским лечением является оправданным. Целесообразно также устранение факторов риска полового поведения, использование презерватива.
20. Вагинальная микробиота с высоким разнообразием бактерий, в которой не доминируют виды *Lactobacillus*, влияет на длину шейки матки и увеличивает риск восходящих инфекций и спонтанных преждевременных родов.
21. Существует связь между длиной шейки матки (<25 мм), БВ, ИМП и преждевременным излитием околоплодных вод с увеличением частоты преждевременных родов, что связывают с повышением концентрации провоспалительных цитокинов.
22. Монотерапия БВ метронидазолом или клиндамицином не снижает частоту преждевременных родов. Применение клиндамицина у беременных женщин не рекомендуется.
23. Во время беременности наиболее целесообразной схемой терапии БВ является метронидазол, таблетки 500 мг **внутри** 2 раза в день 7 дней. АБТ целесообразно дополнить приемом пробиотика (вагинально или внутри) и для профилактики преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов – микронизированного прогестерона 200 мг во влагалище 1 раз в день до 32-й недели беременности вне зависимости от длины шейки матки (снижение риска преждевременных родов на 70 %).
24. Лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела мочеполовой системы и бессимптомной бактериурии с помощью АБ в сочетании и комплексом антимикробных пептидов и цитокинов (интравагинально по 1 свече 10 ЕД 2 раза в день, всего 10 дней) целесообразно для снижения риска преждевременных родов (в 4 раза) и преждевременного излития околоплодных вод (в 2 раза).
25. Лечение БВ с помощью АБ в сочетании с комплексом антимикробных пептидов и цитокинов (интравагинально по 1 свече 25 ЕД 1 раз в день, всего 20 дней) целесообразно для снижения риска преждевременных родов (в 8 раз).
26. Женщинам, кормящим грудью, рекомендуется метронидазол перорально по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней или метронидазол 0,75 % гель по 5 г 1 раз в день интравагинально в течение 5 дней (с временным прекращением лактации на период лечения). Применение клиндамицина не рекомендуется.

27. Женщинам с БВ в перименопаузе и постменопаузе при наличии симптомов ГУМС целесообразно наряду с АБТ применять местно эстриол в стандартной дозе (0,5 мг) или в микродозе (0,05 мг) в течение 14 дней ежедневно в зависимости от клинической картины ВВА с последующим длительным применением 2 раза в неделю.

# Многообразие выбора против штампов продвижения

Ежегодно в клиническую практику внедряются десятки новых ЛС. Информация о них должна найти «своего потребителя», что достигается посредством продвижения нового продукта. В 2013 г. в России были приняты нормативные изменения (закон № 317), ограничивающие сферу деятельности для фармацевтического бизнеса в отношении сформировавшейся практики продвижения ЛС на рынке медицинских услуг. Причем закон ввел административную ответственность за конфликты интересов только для медицинских работников.

## **Для чего нужна практика «продвижения лекарств»?**

ВОЗ определяет продвижение лекарств как «вся информационная и убеждающая деятельность производителей и дистрибьюторов, результатом которой является влияние на назначение, поставку, покупку или использование лекарственных средств».

Если наука играет важную роль на этапах открытия и разработки лекарств, то более поздний этап продвижения лекарств представляет собой смесь науки и маркетинговой стратегии. По своей сути, продвижение лекарств неизбежно, поскольку молекулы, находящиеся в стадии исследования, и последние научные новости должны быть известны широкому кругу врачей прямо у постели больного.

Дилемма возникает, когда фармацевтическая промышленность ставит прибыль выше науки, чтобы смягчить потери в процессе исследований и разработки лекарств, прибегая к сомнительным и потенциально недобросовестным методам продвижения. Эта тенденция существует, поскольку было установлено, что продвижение лекарств влияет на поведение врачей, выписывающих лекарства, и может склонить чашу весов в пользу фармацевтической промышленности, даже если это не подкреплено хорошей доказательной базой (Jacob N.T., 2018).

Вопрос о конфликте интересов, в первую очередь, возникает, когда компания, стремящаяся получить доход от одобрения препарата, сама спонсирует испытания препарата и, что более важно, влияет на операции, анализ данных и публикацию результатов. Систематический обзор 30 исследований показал, что исследования, спонсируемые промышленностью, с большей вероятностью имели результаты в пользу спонсора, чем не спонсируемые (ОШ 4,05, 95 % ДИ 2,98–5,51), кроме того, причинами таких результатов является выбор неподходящего дизайна, препарата-компаратора и предвзятость публикаций (Lexchin J., 2003). Другой обзор 58 опубликованных исследований ЛС сделал аналогичные выводы о том, что спонсируемые исследования с большей вероятностью отдадут предпочтение продукту спонсора, чем независимые (Schott G., 2010). Одной из ключевых областей, где вносятся изменения для получения результатов в пользу продукта спонсора, является фаза публикации, на которой составляются преимущественно сообщения о положительных результатах с занижением или исключением данных о неблагоприятных результатах, причем эти недостатки могут быть серьезными и их трудно обнаружить (Jureidini J.N., 2008).

## **Методы продвижения лекарств**

Реклама и создание общественного мнения о продукте являются мощным стимулом для увеличения продаж продукта. Фармацевтическая промышленность использует различные методы продвижения своих лекарств, направленные на удовлетворение разных потребностей в разных целевых группах. Задача продвижения лекарств, широко охватываемая отделом маркетинга типичной фармацевтической компании, является хорошо финансируемой и важной, если не самой важной задачей для компании после одобрения лекарства.

Стратегии продвижения включают такие методы, как прямой маркетинг (посещения врачей медицинскими представителями), рекламная литература, отраслевые стимулы и спонсорство программ непрерывного медицинского образования, медицинский маркетинг (участие лидеров мнений) (Jacob N.T., 2018). Кроме перечисленных выше методов, которые не выходят за рамки этических и нормативных ограничений и служат намеченной цели – как получение дохода для фармацевтических компаний, так и распространение обновленных знаний о лекарствах, фармацевтические компании иногда используют весьма сомнительную тактику продвижения своих лекарств на рынок, используя неэтичные способы – формирование медицинской «проблемы» (представление о заболевании как о распространенном и серьезном), манипуляция данными (изменение их в пользу интересов исследователя), метод «призрачного письма», или «фантомное управление» (привлечение известных ученых, не имевших отношения к исследованию, чтобы вызвать доверие), использование рецептурных лекарств не по назначению. Такие методы имеют множество негативных последствий и препятствуют научно-обоснованной клинической практике.

### **Подвержены ли врачи влиянию «рыночной философии»?**

В мировом медицинском сообществе растет озабоченность по поводу связи между работниками здравоохранения и фарминдустрией, в частности ее влиянию через множество рекламных инструментов на решения врача о назначении ЛС. Насколько эти опасения оправданны?

Представители фармкомпаний и другие коммерческие источники информации о лекарствах не считались врачами надежными источниками информации, но тем не менее они были наиболее часто используемым первым источником информации о лекарствах (Jacob N.T., 2018).

Систематический обзор 58 исследований показал, что продвижение ЛС влияет, чаще всего негативно на их использование, отражаясь как на стоимости, так и на качестве медицинской помощи (Spurling G.K., 2010). Метаанализ 6 из 20 исследований выявил статистически значимую связь между воздействием по продвижению лекарств и поведением врачей при их назначении, продемонстрировав увеличение количества рецептов и увеличение затрат на них из-за рекламной деятельности (ОШ 2,52, 95 % ДИ 1,82–3,50) (Brah H., 2017).

Два ключевых фактора способствуют уязвимости врача маркетинговому влиянию – убежденность в своей собственной «резистентности» к ним и использование штампов принятия решений. Однако многие недооценивают этого влияния. Так, 61 % врачей убеждены, что торговые представители не оказывают на них такого влияния, напротив, они уверены, что большое влияние оказывается по меньшей мере на 50 % их коллег (ВОЗ, 2009).

Эксперты ВОЗ считают необходимым «обучать врачей максимально фокусироваться на целях лечения, когда они принимают решения по назначению лекарств, и **разрабатывать свои собственные формуляры** для лечения состояний, которые в их практике встречаются чаще всего».

### **На чем должен основываться выбор лекарственного средства?**

Существует пять принципов лечения вагинальных инфекций, сформулированных экспертами ВОЗ:

- охват всего спектра инфектов: комбинация препаратов или применение АБ широкого спектра действия;
- оптимальные дозы: увеличенная доза или кратность приема препарата, достаточные для преодоления барьера биопленок и резистентности бактерий;
- связывание только с мишенью: препарат с минимальным влиянием на лактобактерии;
- комплаентность: средство однократного применения или короткого курса (3–7 дней) с минимальными нежелательными лекарственными реакциями;
- последовательность (при сочетании с ИППП): I этап – воздействие на анаэробную флору и внеклеточных возбудителей (трихомонады); II этап – воздействие на внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, гонококки).

### **Как отличить этичную и неэтичную информацию о лекарстве?**

По определению, между этичным продвижением и рациональным использованием ЛС можно смело ставить знак тождества. Однако между лечебной ценностью и коммерческой выгодой как раз и находится риск для пациента, поскольку информация о ЛС может быть далека от действительности.

Приведем два примера.

В опубликованной клинической лекции одного из опинион-лидеров читаем: «Для большинства патогенных штаммов *C. glabrata*, *C. crusei*, *C. parapsilosis* чувствительность к буютоконазолу в лабораторных условиях была подтверждена еще в 90-х годах XX века» (*прим.*: ссылки на статьи Lynch M.E. et al., 1994 и Cross E.W. et al., 2000). Однако известно, что *C. non-albicans* проявляют природную резистентность к средствам азолового ряда, тогда как *C. albicans* имеют самую низкую частоту устойчивости к ним (0–5 %) (Whaley S.G. et al., 2017). Открываем энциклопедию РЛС: «Клиническая эффективность [буютоконазола] продемонстрирована при вагинальных инфекциях, вызванных *C. albicans*». Там же показания для применения: «Кандидоз влагалища, вызванный *C. albicans*». В сравнительном исследовании Dharmik P.G. с соавт. (2013), изучавших чувствительность видов *Candida* к азолам продемонстрирована 80-процентная чувствительность к клотримазолу [*прим.*: «золотой стандарт» лечения КВВ] и только 40 % – к буютоконазолу. В 2018 г. Qin F. с соавт. проведен метаанализ с целью оценки эффективности противогрибковых препаратов при лечении КВВ (41 РКИ, 9 ЛС азолового ряда). Терапевтический эффект буютоконазола оказался на последнем ранговом месте с ОШ 1,18 (95 % ДИ 1,06–1,31) по отношению к плацебо (для сравнения: ОШ миконазола 5,96, 95 % ДИ 3,17–11,2).

Доказанной эффективностью в отношении *C. non-albicans* обладают антимикотики других групп, например полиенового ряда – натамицин и нистатин, производное имидазола и бензотиофена – сертаконазол.

В той же клинической лекции читаем: «В рекомендациях 2010 года (!), разработанных CDC (Центром по контролю и профилактике заболеваний, США), среди антимикотиков для лечения острого неосложненного вульвовагинального кандидоза на первом месте фигурирует буютоконазол в виде 2 % вагинального крема» [*прим.*: далее приводится торговое наименование ЛС] – а, оказывается, что в этом списке средства перечислены просто в алфавитном порядке.

Для другого примера невозможно не привести цитату, опубликованную на сайте Врачи РФ (<https://vrachif.ru/>) в разделе «Партнеры» (публикация компании «Пфайзер» от 11 февраля 2021 г.): «Исследования последних лет наглядно демонстрируют снижение восприимчивости к метронидазолу условно-патогенной флоры, активизирующей при бактериальном вагинозе» [*прим.*: две ссылки на одну и ту же статью Ваһар Н. et al., 2005 и еще одну De Backer E. et al., 2010]. То есть «анамнез» цитируемых публикаций составляет почти 20 и 15 лет соответственно. Смотрим первоисточники. В первой статье рассматривается резистентность к метронидазолу только одного вида – *Mobiluncus species*, выделенного у 49 % женщин с БВ (с указанием на преобладание *M. curtisii*), во второй – приводится МИК<sub>90</sub> метронидазола, равная 32 мкг/мл для *Atopobium v.*, что свидетельствует о средней чувствительности. Исследование 2020 г. (Zhang X. et al.) говорит о снижении чувствительности *M. curtisii* не только к метронидазолу (МИК<sub>90</sub> <32 мкг/мл), но и клиндамицину (МИК<sub>90</sub> в диапазоне от <0,064 до >256 мкг/мл). В то же время авторы публикации «тактично» умолчали об исследовании, опубликованном годом ранее по сравнению с цитируемой работой, где приводятся сведения о том, что из 1059 анаэробных бактериальных изолятов менее 1 % были устойчивы к метронидазолу как до лечения, так и после него, напротив, у 17 % – отмечена базовая устойчивость к клиндамицину, а у 53 и 80 % – непосредственно после терапии и через 90 дней соответственно (Beigi R.H. et al., 2004).

Еще одно утверждение заставляет усомниться в правильности интерпретации данных: «При сравнении метронидазола с клиндамицином видно, что последний обладает более широким спектром антимикробной активности и более благоприятным профилем безопасности» [*прим.*: ссылка на статью Лисовской Е.В. с соавт. 2018], что не соответствует истине, поскольку клиндамицин в отличие от метронидазола не действует на *Prevotella bivia* и *Bacteroides*, недостаточно активен против микоплазм, хламидий, видов *Chlamydophila* и легионелл, а аэробные грамотрицательные бактерии и энтерококки проявляют резистентность к нему (<https://www.rlsnet.ru>).

### Новые лекарства лучше существующих?

Многие специалисты не представляют, что производителям не нужно доказывать, что новое ЛС лучше существующих – оно должно иметь лишь заявленное полезное действие приемлемой величины и быть приемлемо безопасным. Для внедрения нового ЛС крайне важно проведение плацебо-контролируемого исследования, что, однако, противоречит Хельсинкской декларации, поскольку часть пациентов не будет получать необходимого лечения. Поэтому чаще проводят сравнение нового препарата с уже известными. Существует большое

количество приемов, позволяющих повысить вероятность положительного результата исследования. Например, в качестве сравниваемого средства отбирают менее эффективного «конкурента» или выбирается низкая или, наоборот, высокая доза (повышение частоты побочных эффектов). С другой стороны, на заключение может оказывать влияние характер финансирования. Так, например, систематический обзор эффективности ингибиторов нейраминидазы (противовирусное средство) продемонстрировал эффективность 88 % в исследованиях с конфликтом интересов, и только 17 % – без такового (ВОЗ, 2009).

Во Франции был проведен обзор всех новых ЛС за 24-летний период (1981–2004 гг.), который показал, что 10 % из них имели явные преимущества перед существующими, 15 % – минимальные, 68 % – не имели таковых, 7 % – имели худшие клинические характеристики.

### **Оптимальный – наиболее благоприятный!**

Рациональное использование ЛС, согласно ВОЗ, предполагает, что «пациенты получают ЛС согласно клиническим показаниям, в дозах, отвечающих их потребностям, на протяжении необходимого времени и по самой низкой стоимости как для них самих, так и для общества» (Prasad P., 2019).

Это означает выбор ЛС с наилучшими параметрами эффективности и безопасности и наименее затратно из всех имеющихся альтернатив.

Таким образом, продвижение лекарств, если оно осуществляется в рамках этических норм, одновременно создавая прибыль производителю и играя роль инструмента распространения информации, является эффективным инструментом улучшения качества медицинской помощи. Напротив, когда этот инструмент модифицируется для создания односторонних выгод и прибыль берет верх, качество лечения пациентов может ухудшиться. Известно, что фармацевтическая промышленность была одним из наиболее важных игроков в улучшении глобальной ситуации в здравоохранении, и это стало возможным благодаря огромным доходам, полученным от продажи лекарств.

Путь вперед состоит в том, чтобы найти «золотую середину», поддерживая продвижение отрасли, но обеспечивая при этом строгое соответствие практике, многочисленным руководящим принципам, установленным государственными органами и отраслевыми торговыми группами.

### **Что такое «доказательная медицина»?**

После приема лекарства пациенту становится лучше. Но это не всегда связано с действием самого лекарства – примерно в половине случаев работает эффект плацебо. С другой стороны, огромный выбор средств лечения одного и того же заболевания, требует ответа на вопрос – какое из них является наиболее эффективным и безопасным? Долгое время ответ на него базировался на собственном опыте врача и/или мнении авторитетных ученых. Стремление избавить медицину от субъективизма привело к разработке объективных критериев, что и составляет суть доказательной медицины.

**Предпосылки.** Первый опыт научного подхода в медицине принадлежит Джеймсу Линду (*James Lind*, 1716–1794, Великобритания), наблюдавшему в 1747 г. моряков, у которых во время длительного морского похода началась цинга. Он поставил эксперимент: разделил моряков на несколько групп и включил в их рацион различные добавки. В группе, где испытуемые получали апельсины и лимоны, цинга была излечена. Однако из-за сопротивления влиятельных «авторитетов» и отсутствия системы распространения научных знаний открытие Дж. Линда осталось невостребованным.

В 1960-е годы XX в. стали очевидными недостатки традиционного подхода к принятию медицинских решений, которые основывались на клинических рассуждениях и предпочтениях врача, описанные Элваном Файнштейном (*Alvan R. Feinstein*, 1925–2001, Канада) в его книге «Клиническое суждение». Позднее Арчибальд Кокрейн (*Archibald Lemlan Cochrane*, 1909–1988, Великобритания) в 1972 г. опубликовал работу «Действенность и эффективность: случайные размышления о медицинской службе», в которой показал необходимость проведения РКИ для получения доказательств эффективности медицинских вмешательств. Книга была с энтузиазмом принята учеными и врачами и была переведена на восемь языков.

В широкий обиход термин «доказательная медицина» был введен в 90-е годы группой канадских ученых из Университета Мак-Мастера вскоре после того, как в результате ревизии известных методов лечения оказа-

лось, что каждое второе из них не имело доказательств своей эффективности. В информационном бюллетене в 1990 г. они писали: «При повседневном использовании методов диагностики, лечения и профилактики необходимо придерживаться просвещенного скептицизма».

**Получение доказательств.** Процесс получения доказательств эффективности или неэффективности какого-либо метода лечения или диагностического исследования непростой, трудоемкий и дорогостоящий и основан на клинических испытаниях (исследованиях), спланированных определенным образом. Один из ключевых моментов – «двойной слепой метод», когда ни врач, ни сам пациент не знают, получает ли пациент изучаемое ЛС или плацебо/компаратор. При этом важным обстоятельством является распределение пациентов по группам случайным образом (рандомизация). После завершения лечения проводится статистический анализ результатов. Для того чтобы препарат был признан эффективным, результат должен быть значительно выше плацебо. Для целей исследований и их регулирования общепризнаны правила проведения клинических испытаний (стандарт GCP – *good clinical practice*, «надлежащая клиническая практика»). Главная задача стандарта – обеспечить возможность полного прослеживания и восстановления всего хода исследования.

**Предпочтительный выбор.** Сегодня определены «золотые стандарты» в диагностике и лечении – хорошо изученные методы и ЛС с доказанной эффективностью. Все остальные методы и средства находятся с «золотыми стандартами» в известном согласии, а новые – сравнивают с ними (что также применяется в РКИ).

Кроме того, введено понятие «препарат первого выбора» – ЛС, обладающее достаточной эффективностью при минимальных побочных эффектах. При наличии противопоказаний или неудаче терапии его заменяют на другой – «препарат второго ряда» (альтернативный) – не менее эффективный (обычно другого спектра действия), но уступающий первому в количестве побочных эффектов или по фармако-экономическим показателям. Для определенных заболеваний существуют и «препараты третьего ряда».

Препараты выбора приводятся в клинических рекомендациях, а уровни доказательности оценивают в соответствии с качеством полученных доказательств (рис. 5.1).



**Рисунок 5.1.** Уровни убедительности доказательств по типам исследований (пирамида доказательной медицины) (цит. по: Szajewska H., 2018)

Существующие сегодня системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций многообразны, но наиболее часто используемой в международных клинических рекомендациях является система GRADE.

Отличием доказательной медицины от традиционной является подход к медицинской практике, при котором решения об использовании профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности в интересах пациентов.

Первые доказательные практики были введены под влиянием А. Кокрейна в перинатальной медицине: 1974 г. – идентифицированы все РКИ в перинатальной медицине в медицинском университете в Кардиффе (Великобритания);

1976 г. – выполнен первый систематический обзор и метаанализ РКИ;

1978 г. – разработан регистр РКИ в перинатальной медицине в Национальном отделении перинатальной эпидемиологии (Оксфорд);

1992 г. – создан «Кокрановский центр» (Оксфорд);

1993 г. – преобразован в «Кокрановское сотрудничество» (Cochrane Collaboration).

«Мы должны рандомизировать, пока не станет больно» – так ответил А. Кокрейн, которого считают Отцом доказательной медицины, на вопрос о том, в какой степени он будет использовать этот тип исследований. Твердо веря в значимость РКИ, он предложил, чтобы все виды лечения основывались на них.

Еще со студенческих лет А. Кокрейн был обеспокоен отсутствием научных данных, подтверждающих эффективность медицинских вмешательств. Стимулом, побудившим его заинтересоваться этой темой, был его собственный недуг – он страдал анемиями. В 1933–1934 гг. помощь ему оказывал психоаналитик Теодор Рейк (*Theodor Reik*, 1888–1969; Австрия) – один из самых успешных учеников Зигмунда Фрейда. Однако принятое лечение оказалось неэффективным, потому что его состояние было органическим (порфирия и, возможно, последствия туберкулеза, которым он болел в детстве). И вот тогда у него и возникла идея о необходимости получения доказательств для принятия обоснованных решений в выборе того или иного метода лечения.

Сформулированные А. Кокрейном передовые концепции, а именно – необходимость РКИ для определения адекватного лечения и введение понятия экономической эффективности, а также надлежащего использования ресурсов (врачи, медсестры, оборудование и др.) – оказали огромное положительное влияние на медицину. Его видение в сочетании с его научными достижениями и страстный призыв к сбору и систематическому анализу РКИ привел к созданию Кокрановского сотрудничества через 5 лет после его смерти, которое названо в его честь в знак признания и благодарности за его новаторскую работу.

Сегодня Кокрейновское сотрудничество – самая авторитетная некоммерческая организация, получившая международное признание и объединяющая более 28 тыс. ученых из 100 стран мира, опубликовавшая 5000 систематических обзоров в Кокрейновской базе данных.

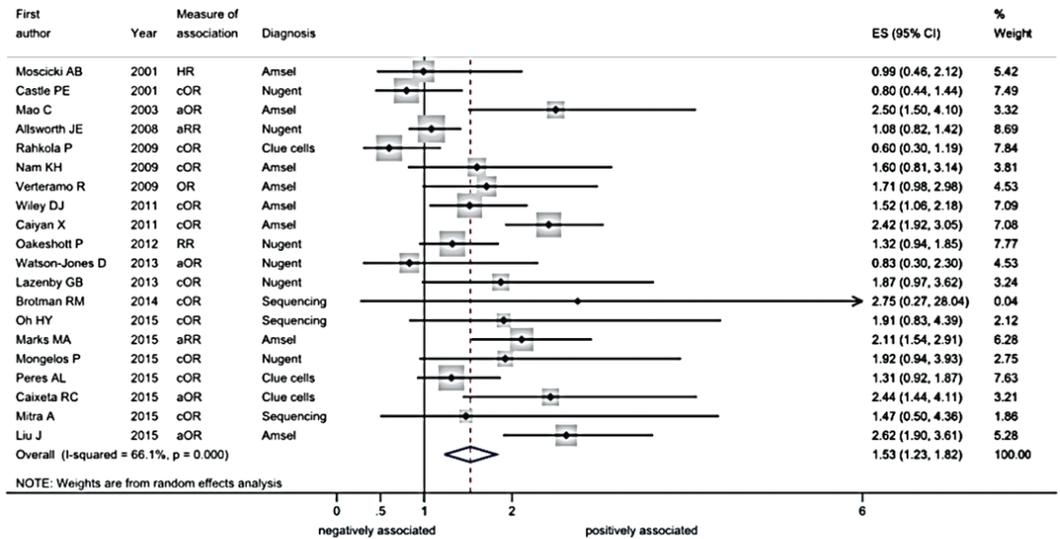
**Систематический обзор и метаанализ – высшая форма доказательности.** Систематический обзор – научное исследование на базе уже опубликованных результатов исследований по изучаемой проблеме, которое проводится экспертами – специалистами в области клинической и доказательной медицины для критического анализа и оценки полученной по изучаемой проблеме информации. Систематический обзор проводится с использованием определенных стандартизированных принципов и методов для получения максимально полного отчета обо всех имеющихся исследованиях по данной теме и их обобщенных результатах. При публикации такого обзора подробно описывается: сколько всего статей было проанализировано, кто занимался отбором (как правило, это минимум два независимых исследователя), какие публикации и почему были исключены из анализа, какие результаты получены и какие ограничения имеют полученные данные. Сегодня существуют различные объединения, ориентированные на выполнение систематических обзоров. Самой известной организацией, имеющей и поддерживающей огромную базу данных подобных обзоров, является Кокрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration). На их сайте всегда можно ознакомиться с полным описанием всех проделанных обзоров и их результатами.

Следующим важным шагом таких исследований является метаанализ. При его выполнении первоначально выполняется систематический обзор литературы и по четко установленным критериям отбираются публикации об определенном вмешательстве. Но далее с помощью определенных математических и статистических методов происходит фактически объединение количественных результатов отобранных исследований. Получается одно «условное» обобщенное исследование с большим числом участников и большой статистической мощностью, причем при статистической обработке учитывается «вес» каждого конкретного исследования в зависимости от размера выборки.

Все мы привыкли писать обзоры, и каждый на свое усмотрение решает, какие статьи упоминать в нем, а какие нет. Отличительный критерий систематического обзора – четкие правила отбора статей, которые будут включены в обзор или, наоборот, исключены из него, что позволяет исключить ошибки (случайные и систематические).

Синтезируя статистические оценки эффектов и проверяя их, метаанализ становится объективным подтверждением дискуссии, которая освещается в обзоре исследований. Четкие правила и статистический анализ делают работу по систематизации научных результатов «прозрачной» и воспроизводимой.

Метаанализ – это количественное объединение результатов нескольких исследований (итоговая оценка представлена одним взвешенным показателем). Результат, как правило, представляется в виде графика («дерево»), с указанием результатов каждого отдельного проанализированного исследования и полученного обобщенного показателя эффекта (рис. 5.2).



Random effect analysis

**Рисунок 5.2.** Результаты исследования «Вагинальная микробиота и ее связь с ВПЧ: систематический обзор и метаанализ»: представление результатов метаанализа (Meta View) в виде «дерева». Мера ассоциаций в разных исследованиях выражается разными показателями: ОШ (отношение шансов); RR (относительный риск); IRR (коэффициент инцидентности); HR (коэффициент риска); ES (размер эффекта); CI (доверительный интервал). Скорректированные меры обозначаются суффиксом -а- перед мерой связи, нескорректированные – суффиксом -с-. Гетерогенность ( $I^2$ ) 66,1 %

*Систематическая, или случайная, ошибка* дает искаженное представление об изучаемом явлении. Систематическая ошибка (смещение, bias) – неслучайное (систематическое) отклонение результатов или выводов от истинных значений.

Причины систематических ошибок:

- отбор участников в группу вмешательства;
- разный подход к назначению лекарственных препаратов;
- разный подход к регистрации данных (например, с помощью компьютера и вручную);
- выявление определенного исхода в случае более тщательного выявления в одной из сравниваемых групп;
- более частые публикации положительных результатов исследований.

*Случайная ошибка* – явление, связанное с тем, что истинный размер терапевтического эффекта никогда точно не известен (вероятность завышенной или заниженной оценки). При повторении исследования определяется смещение результатов.

*Гетерогенность* – разнообразие пациентов или вмешательств (или оцениваемых исходов) в клиническом исследовании. Гетерогенность оценивается показателем  $I^2$  (%) (см. рис. 5.2). Чем меньше процент (20 % и ниже), тем ниже гетерогенность, тем более однородны данные объединенной выборки и, следовательно, более точна

и достоверна оценка эффекта, полученная в результате метаанализа. Чем выше этот показатель (приближающийся к 80 % или выше), тем ненадежнее результат, и к такому результату необходимо относиться с осторожностью.

$R^2$  имеет существенное смещение, когда количество исследований невелико. И это ставит вопрос о мощности исследования. Достаточная статистическая мощность позволяет выявить клинически важные различия (например, в эффективности сравниваемых вмешательств), если таковые существуют в действительности. Статистическая мощность исследования повышается при использовании большей выборки или более точных способов оценки клинического исхода.

*Размер выборки* – число пациентов, включенных с исследование. Испытание должно быть достаточно большим, чтобы с высокой вероятностью определить эффект (если он есть) как статистически значимый и быть уверенным в действительном отсутствии пользы, если она не обнаружена. Для получения репрезентативных результатов исследования предварительно необходимо рассчитать необходимый объем выборки, для этого существует несколько методов. Исследования с объемом выборки 20–30 человек и/или без контрольной группы нельзя считать качественными.

Но даже метаанализ не всегда дает однозначный результат. Например, за один 2022 г. выполнено 12 систематических обзоров и метаанализов по теме «преждевременные роды/прогестерон»! По мнению Alfirevic Z.: «Цунами ретроспективных метаанализов» привело к противоречивым результатам из-за различных критериев отбора и интерпретации качества включенных исследований». Thornton J.G., отобрав только качественные исследования, пришел к выводу: «Не обнаружено какой-либо клинической ценности для вагинального прогестерона в предотвращении преждевременных родов».

Для сравнения одного вида лечения по отношению к другому используются математические приемы с вычислением ОШ или ОР с расчетом ДИ. Как их интерпретировать?

*Отношение шансов* (odds ratio, OR) – один из показателей эффективности изучаемого вмешательства, рассчитывается как отношение шансов развития определенного клинического исхода в основной группе к шансам его развития в контрольной группе. Чем ближе значение ОШ к 1, тем меньше различий в эффективности вмешательств, применявшихся в основной и контрольной группах. Следует отметить, что этот показатель может применяться при расчете шансов развития как неблагоприятных (смерть, развитие инвалидности), так и благоприятных (выживание, выздоровление) клинических исходов. При низкой частоте развития изучаемого клинического исхода ОШ близок по значению к ОР (см. ниже), а при возрастании частоты развития исхода значения этих показателей начинают различаться. Иными словами ОШ – характеристика, применяемая в математической статистике для количественного описания тесноты связи признака А с признаком Б в некоторой статистической популяции. ОШ рассчитывается по формуле:  $a \times d / b \times c$ .

*Относительный риск* (relative risk, RR) – отношение вероятностей развития определенного исхода в группах сравнения. При ОР >1 вероятность развития этого исхода в основной группе выше, чем в контрольной, а при ОР <1 – ниже. Другими словами ОР – это отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию (фактор риска, *исследуемый препарат*), по отношению к контрольной группе (без фактора риска, *плацебо, референсный препарат*, без лечения). То есть ОР оценивает силу связи между воздействием и заболеванием и рассчитывается по формуле:  $a : (a + b) / c : (c + d)$ .

Рассмотрим на примере: влияет ли лечение неким ЛС на выздоровление при заболевании N. Полученные результаты вносим в четырехпольную таблицу (табл. 5.1).

**Таблица 5.1.** Четырехпольная таблица для расчета ОШ

Фактор	Выздоровели	Не выздоровели	Всего
Получили изучаемое ЛС	26 (a)	6 (b)	32
Получили известное ЛС	18 (c)	14 (d)	32
Всего	20	40	60

ОШ рассчитываем по формуле:  $a \times d / b \times c$ . Получаем значение, равное 3,3 (95 % ДИ 1,09–10,43). Интерпретация: шансы на выздоровление у получавших ЛС в 3,3 раза выше, чем у получавших известное ЛС, учитывая статистическую значимость результата (оба значения ДИ >1).

*ДИ* – это диапазон, в котором находятся истинные средние значения в генеральной совокупности. Смысл этого в том, что исследователь работает не с одним средним значением, а с диапазоном значений, следовательно, более достоверно оценивает разницу по параметру между группами. Если границы интервала от <1 до >1, то это означает, что в генеральной совокупности есть группы, между которыми по изучаемому признаку различие средних равняется 0. Приведем несколько примеров.

*Пример 1.* БВ независимо связан с преждевременными родами и рождением ребенка с низкой массой тела (ОШ 2,5, 95 % ДИ 1,6–3,9 после поправки на другие факторы, в том числе преждевременными родами в анамнезе) (Ziogas A., 2018). ДИ в этом примере находится в диапазоне, превышающем 1, что говорит о статистической значимости полученного ОШ и, таким образом, риск ПР выше в 2,5 раза у пациенток с БВ.

*Пример 2.* Показано на основании систематического обзора 24 исследований (4422 участников) Cochrane Database (Oduyebo O.O., 2009) – клиндамицин и метронидазол показали одинаковую частоту неудач лечения, независимо от режима, при 2- и 4-недельном наблюдении (ОР 1,01, 95 % ДИ 0,69–1,46 и ОР 0,91, 95 % ДИ 0,70–1,18 соответственно). В этом примере в обоих случаях диапазон ДИ перекрывает 1 в обе стороны, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы, независимо от показателя самого ОР.

*Пример 3.* Метаанализ, выполненный специалистами Cochrane Database показал, что клиндамицин вызывает такое же количество нежелательных явлений, что и метронидазол (ОР 0,75, 95 % ДИ 0,56–1,02) – ДИ находится по обе стороны от 1 (Ogunsola F.T., 2009).

*Статистическая значимость* (statistical significance) – одна из характеристик полученного результата; термин «различие статистически значимо» означает низкую вероятность того, что выявленное между группами различие носит случайный характер. Часто сообщается, что «статистическая значимость полученного результата меньше 5 % ( $p < 0,05$ )» – это означает, что случайно такое (или большее) различие может возникнуть лишь в 1 из 20 подобных случаев и реже.

Однофакторный анализ не учитывает влияние различных вмешивающихся факторов (которые не являются непосредственной целью анализа), что может приводить к смещенной оценке. Для того чтобы преодолеть эту проблему, применяют многофакторный анализ. Одним из наиболее часто применяемых видов многофакторного анализа является *логистическая регрессия*. При исключении других вмешивающихся факторов, кроме исследуемого, говорят о скорректированных ОШ и ОР.

Таким образом, *доказательная медицина* – это использование результатов лучших клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента, это интеграция научных доказательств с клиническим опытом и ожиданиями пациентов, конечным результатом чего является качество медицинской помощи.

В заключение приведем слова американского писателя Эрика Ходжинза: «*Чудодейственное лекарство – это любое лекарство, которое действует в точности так, как указано на этикетке*». Читайте инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и делайте правильный выбор.

### Ключевые положения и практические рекомендации

1. Продвижение лекарств, если оно осуществляется в рамках этических норм, является эффективным инструментом улучшения качества медицинской помощи.
2. При выборе лекарств необходимо руководствоваться принципами лечения вагинальных инфекций, сформулированными экспертами ВОЗ.
3. ЛС должен обладать наилучшими параметрами эффективности и безопасности и быть наименее затратным из всех имеющихся альтернатив.
4. Рекомендуются максимально фокусироваться на целях лечения, когда врачом принимается решение по назначению лекарств, и разрабатывать свои собственные формуляры для лечения состояний, которые в их практике встречаются чаще всего.

# Профилактика бактериального вагиноза. Интимная гигиена

## 6.1. Профилактика бактериального вагиноза

Специальных средств профилактики БВ не существует. Основные направления профилактических мероприятий состоят в устранении факторов риска БВ.

**Следующие основные профилактические меры могут помочь снизить риск БВ** (информационный бюллетень CDC, 2022):

- соблюдение правил личной и половой гигиены;
- исключение случайных половых контактов и частой смены половых партнеров;
- использование средств барьерной контрацепции;
- исключение бесконтрольного и частого употребления антибактериальных, противогрибковых препаратов системного действия и гормональных препаратов системного действия;
- исключение спринцеваний;
- исключение длительного использования внутриматочных средств и влагалищных диафрагм;
- отказ от ношения тесного синтетического белья и регулярного использования ежедневных гигиенических прокладок.

Отмечается роль диеты и пробиотиков в изменении микробиома кишечника и влагалища – они влияют на состав кишечной микробиоты, улучшают работу кишечника, поддерживают и способствуют восстановлению нормальной микробиоты влагалища (Mizgier M., 2020).

Соблюдение правил личной гигиены может иметь значительную пользу в профилактике БВ, так как систематический обзор 5 исследований показал, что неправильное и неадекватное поведение в области гигиены половых органов увеличивает риск вагинальных инфекций (Utami A., 2020). При этом рассматриваются четыре категории, связанные с гигиеническим поведением женщин: гигиена нижнего белья, ежедневная гигиена наружных половых органов, менструальная гигиена и коитальная гигиена.

## 6.2. Интимная гигиена

### 6.2.1. Ежедневная интимная гигиена женщин

#### Практика ежедневной интимной гигиены

Во всем мире женщины используют различные средства интимной гигиены как часть ежедневного ухода, которые могут влиять на биологическую и физиологическую стабильность вульвы и влагалища. В последние годы наблюдается всплеск производства подобного рода продуктов для обеспечения «чистоты» влагалища и контроля запаха. В США женщины тратят более 2 млрд долларов в год (во всем мире – 20,6 млрд долларов в год) на женские гигиенические средства: тампоны, прокладки, женские моющие средства, спреи, порошки и салфетки для личной гигиены (Holdcroft A.M., 2023). Однако в медицинской литературе мало публикаций о средствах женской гигиены, связанной с наружным мытьем и той ролью, которую она играет в поддержании здоровья.

На соблюдение правил женской гигиены влияют многие факторы, в том числе личные предпочтения, культурные и социальные факторы.

Результаты, объединенные из нескольких опросов в США, показали, что женщины используют ежедневные прокладки – 75 %, спреи – 4–39 %, гигиенические салфетки – 10–15 %, пудру – 4 %, практикуют спринцевание – 15–32 % (Scranton A., 2013).

Crann S.E. с соавт. (2018) сообщили, что более 95 % респондентов использовали хотя бы один продукт для интимной области и влагалища. Они включали вагинальные/генитальные увлажняющие кремы (41 %), женские салфетки (42 %), средства для спринцевания или вагинальные таблетки (12 и 35 % соответственно), суппозитории, спреи, порошки (12 %), детское мыло (10 %), а также депиляцию воском и бритье лобковых волос с использованием крема для бритья (50 %). Количество продуктов, используемых респондентами, колебалось от 0 до 14 (в среднем 3,8). Большинство участников выборки (80 %) сообщили, что в течение жизни испытывали один или несколько вагинальных симптомов – зуд (75 %), жжение (50 %), необычные выделения (45 %), покраснение (35 %), раздражение/сыпь (21 %), отеки (18 %) и язвы (11 %). У участниц, которые использовали какие-либо из перечисленных продуктов, было примерно в 3 раза больше шансов сообщить о неблагоприятном состоянии здоровья.

По данным опроса, проведенного Дикке Г.Б., Бебневой Т.Н. (2022), среди российских женщин ( $n = 1007$ ) из ежедневных гигиенических процедур туалет интимной области только водой практикуют 28 % женщин, водой с жидким мылом или гелем для интимной области – 33 %, обыкновенным туалетным мылом – 24 %, используют гигиенические влажные салфетки – 9 %, остальные указали другие варианты (детское мыло, гель для душа, pH-нейтральный гель, эмоленды и прочее), в большинстве случаев женщины указывали несколько средств. Три респондентки указали, что используют спринцевание влагалища, из них две – после половых контактов и одна – ежедневно. Влияние указанных ежедневных гигиенических процедур на риск БВ и других инфекций в данной работе не изучалось.

Среди тайских женщин репродуктивного возраста 90 % практикуют очищение половых органов обычной водой без средств по уходу за половыми органами, из них 75 % более 2 раз в день. Не обнаружено связи между этой привычкой, какими-либо демографическими данными и рисками для женского здоровья (Hosiriphon K., 2023).

### Результаты научных исследований

В резолюции совета экспертов «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы» (Москва, 21 апреля 2023 г.) отмечается, что к механизмам физиологической защиты вульвы и влагалища относятся естественная десквамация эпителия и влагалищные выделения. При этом указывается, что кожа вульвы имеет нейтральный pH, а влагалище – кислый (3,5–4,5). По другим источникам, нормальный уровень pH кожи на поверхности большинства частей тела находится в диапазоне 4,1–5,8, т. е. в кислой зоне, а pH влагалища – 3,8–4,5, достигая 5,2–6,7 во время менструации (Graziottin A., 2024). Вагинальный pH колеблется в течение жизни женщины: например, после менопаузы, когда уровень эстрогена падает, pH влагалища увеличивается, что повышает риск инфицирования и колонизации кишечными патогенными микробами (Graziottin A., 2024; Шперлинг Н.В., 2018).

В обзоре Chen Y. (2017) на основании нескольких исследований показано, что pH вульвы варьирует между значениями для кожи (средний pH 4,7) и влагалища (средний pH 4,0), при этом испытывая колебания от 3,8 до 4,2 в разные фазы менструального цикла. Эти же цифры указывает в своем обзоре и Graziottin A. (2024). Было показано, что pH влагалища коррелирует с общей концентрацией МК, а сухая кожа вульвы значительно снижает ее pH.

Однако недостаточно рассматривать только вульву и влагалище, промежность также играет важную роль в интимном здоровье. Это связано с тем, что область промежности уязвима для заражения микробами фекального происхождения (особенно после опорожнения кишечника), учитывая его тесную анатомическую близость. Таким образом, эти три отдельные области – вульву, влагалище и промежность – следует рассматривать как отдельные, но синергетически действующие зоны в поддержании интимного здоровья (Graziottin A., 2024).

pH влагалища коррелирует с общей концентрацией МК, побочного продукта анаэробного метаболизма глюкозы, регулируемого эстрогенами. *Lactobacillus* и другие виды также метаболизируют внеклеточный гликоген в МК, но вагинальный метаболизм может иметь большее влияние, чем микробный (Chen Y., 2017).

На pH вульвы могут влиять различные факторы, включая эндогенные (например, влажность, пот, выделения из влагалища, менструация, моча и фекальное загрязнение, генетика и возраст) и экзогенные (например, мыло, моющие средства, косметические продукты, смазки и спермициды, тесная одежда, гигиенические прокладки, средства для бритья и депиляции).

Хотя здравый смысл подсказывает, что хорошая женская гигиена необходима, систематические исследования не оценивали влияние гигиены вульвы на здоровье: имеется лишь небольшое количество сообщений по этому вопросу. Так, в исследовании, проведенном с участием 500 женщин в Иране, недостаточная гигиена в значительной степени коррелировала с БВ ( $p < 0,001$ ) (Bahram A., 2009). В исследовании у женщин, которые использовали средство с пеной для вульвы, вероятность развития БВ была в 2 раза выше, чем у женщин, которые не использовали этот продукт. БВ в 3 раза чаще встречался у женщин, использующих антисептические растворы для обмывания вульвы, и в 6 раз чаще – у женщин, использующих спринцевание (из обзора Chen Y., 2017). В выборке из 1435 респондентов в возрасте 18 лет и старше, проживающих в Канаде, 95 % респондентов сообщили об использовании хотя бы одного продукта для вульвы и влагалища, при этом 80 % из них испытывали какие-либо неблагоприятные реакции (Crann S.E., 2018). То есть далеко не все средства хороши для интимной гигиены.

Таким образом, можно сделать вывод, что средства, обладающие абразивными свойствами и щелочным pH, могут раздражать кожу вульвы и слизистые оболочки, а также провоцировать или обострять дерматит вульвы, следовательно, для мытья должны использоваться специально разработанные и протестированные средства, чтобы гарантировать, что они не вызывают раздражения кожи или сенсibilизации.

Исследования, изучающие связь между женской гигиеной и вагинальной микробиотой, имеют ограничения. Прежде всего, некоторые исследования не смогли отличить внутреннее и наружное использование продуктов и часто использовали слово «вагина» как всеобъемлющий термин для обозначения области гениталий. Вульва и влагалище – это две совершенно разные области, которые содержат разную микробную среду и отличаются по показателю pH (Chen Y., 2017).

Crann S.E. с соавт. (2018) провели тщательное исследование распространенности определенных гигиенических продуктов и практик среди канадских женщин, однако не провели никакого анализа бактериального профиля. Напротив, Sabo M.C. с соавт. (2019) провели тщательный анализ бактериального профиля вагинального микробиома, но не включили в обзор адекватное описание используемых средств женской гигиены. В будущем исследования, включающие опросы об использовании средств и методов женской гигиены, а также смазки для анализа бактериального профиля, будут полезны для выяснения влияния гигиенических методов на вагинальную микробиоту (Holdcroft A.M., 2023).

Некоторые продукты для туалета влагалища могут быть полезны для здоровья. Например, такие преимущества включают уменьшение дискомфорта и повреждения слизистой оболочки после вагинального полового акта, а также сухости влагалища у женщин в постменопаузе.

Murina F. с соавт. (2020) провели двойное слепое контролируемое исследование, целью которого была оценка средств интимной гигиены с точки зрения поддержания оптимального pH и естественной микрофлоры вульвы и влагалища. Было показано, что средства на основе МК безопасны и хорошо переносятся кожей вульвы и слизистой оболочкой влагалища, поддерживают оптимальное состояние pH среды и нормальную микрофлору влагалища.

В клиническом исследовании Bruning E. с соавт. (2020) оценивалась переносимость геля для интимной гигиены, содержащего МК (pH 4,2), для ежедневного наружного применения при использовании в области наружных половых органов, а также его влияние на увлажнение кожи, pH кожи вульвы и микробиом вульвы в течение 7 и 28 дней с использованием методов генетического секвенирования бактериальной 16S rRNA и грибковых ITS. По данным оценки врачей-гинекологов, через 28 дней использования гель показал приемлемую переносимость, без признаков повышения сухости, покраснения, отека, зуда или жжения. Использование геля было связано со значительным увеличением как краткосрочного (однократное применение), так и долгосрочного (ежедневное применение в течение 28 дней) увлажнения кожи. При ежедневном использовании продукта не произошло существенных изменений pH кожи вульвы в течение наблюдаемого времени и не оказало существенного влияния на естественное разнообразие видов микробиома вульвы в отношении бактерий или грибов.

Спринцевание является обычной процедурой для некоторых женщин, однако оно изменяет микробное сообщество во влагалище, предоставляя возможность патогенным бактериям колонизировать эту область, и может негативно повлиять на локальную иммунную защиту, повышая риск БВ, ВЗОМТ, ИППП.

Хотя исследований по средствам для гигиены влагалища, кроме спринцеваний, гораздо меньше, проведенные исследования показывают, что по крайней мере некоторые из них аналогичным образом связаны с риском для здоровья. В частности, лубриканты, дезодорирующие спреи и вагинальные присыпки, вводимые во влагалище, могут повысить восприимчивость женщин к ИМП, БВ, ИППП, что связано с нарушением микробиоты влагалища.

Распространенными проблемами при использовании различных средств женской гигиены являются аллергические реакции и раздражение; ряд химических веществ, которые в остальном относительно безопасны, могут вызывать эти реакции у чувствительных людей (Nicole W., 2014).

Как показало исследование Fashemi B. с соавт. (2013), некоторые продукты для влагалищного использования могут быть вредными. Так, ноноксинол-9 и увлажняющий крем, содержащий парабены (используются в качестве консервантов в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности благодаря анти-септическим и фунгицидным свойствам) и интимная смазка (без указания состава) подавляли рост лактобактерий через 2 ч и уничтожали все бактерии через 24 ч. Кроме того, все продукты снижали жизнеспособность эпителия. Увлажняющий крем вызывал повышение уровня ИЛ-8, что указывает на возможность инициирования воспалительной реакции. Противовоспалительное действие *L. crispatus* при использовании спринцевания и увлажняющего крема было нейтрализовано.

В другом исследовании изучали влияние гиперосмолярного геля на состояние эпителия влагалища после однократного применения. Среди женщин с высоким исходным уровнем индекса созревания ( $>3$ ) после применения геля наблюдалось снижение медианного количества клеток и среднего значения индекса созревания через 6–12 ч и оставались ниже в течение последующей недели и 2 нед. Среди участников с низким уровнем индекса созревания ( $<3$ ) до применения геля после его применения количество клеток было выше в образце, собранном в течение 2 нед, но никаких существенных изменений индекса созревания не наблюдались (O'Hanlon D.E., 2021).

Показано, что гиперосмолярные гели (3429 мОсм/кг), наносимые на перианальную область, вызывают большее слущивание эпителия и секрецию в просвете прямой кишки, чем изоосмолярные (283 мОсм/кг). Поскольку дунудация, вероятно, увеличивает риск передачи ВИЧ, гиперосмолярные гели являются плохими средствами и могут повысить восприимчивость к ВИЧ-инфекции (Fuchs E.J., 2007).

Тем не менее из-за нехватки исследований, проведенных на эту тему, оценить масштаб пользы или вреда пока не представляется возможным. В конечном счете, любой продукт, обладающий химической способностью изменять микробиоту или pH влагалища, может принести больше вреда, чем пользы (Jenkins A., 2021).

### Правила ежедневной гигиены

Регулярное обмывание вульвы желательно для предотвращения скопления выделений из влагалища, пота, мочи и фекального загрязнения и предотвращения неприятного запаха. Туалет вульвы может быть полезным дополнением к лечению, хотя эти средства и не предназначены для лечения инфекций.

Специалисты Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG, Великобритания) и Комитета из стран Ближнего Востока и Центральной Азии (MECA) независимо друг от друга провели обширный поиск литературы с целью разработки основанных на фактических данных рекомендаций, предназначенных для врачей общей практики и гинекологов. Их объединенные выводы представлены ниже.

### Рекомендации по уходу за кожей вульвы (адаптировано из руководств RCOG и MECA, 2015)

- Женщинам любого возраста требуется ежедневная интимная гигиена для поддержания чистоты области половых органов.
- Вульва подвержена контактному дерматиту. Будьте осторожны, чтобы избежать контакта с раздражителями. С осторожностью используйте парфюмерию и дезодоранты (после проверки на аллергию). Не используйте тальк.

- Используйте гипоаллергенную жидкость для стирки нижнего белья с мягким моющим действием и pH 4,2–5,6.
- Избегайте мыла и пенных средств, которые являются абразивными и имеют щелочной pH. Избегайте использования средств, содержащих антисептики для ухода за вульвой.
- Жидкости на основе МК с кислым pH полезны при вагинальных инфекциях в качестве вспомогательной терапии, но не в качестве лечения.
- Спринцевание влагалища не рекомендуется.
- Носите свободное шелковое или хлопковое белье. Избегайте применения белья или туалетной бумаги, содержащих красители.
- Часто меняйте нижнее белье.
- Часто меняйте тампоны и гигиенические прокладки. Избегайте использования ежедневных прокладок.
- До и после полового акта обмывайте вульву спереди назад, особенно клитор и вульварные складки.
- Используйте безопасный метод удаления волос на лобке и старайтесь избегать порезов и образования рубцов.
- Мойте руки перед уходом за половыми органами. Используйте отдельные полотенца.

### **Средства для ежедневной интимной гигиены и ухода за кожей наружных половых органов и перианальной области**

Сегодня на косметическом рынке очищающих средств для женщин можно найти большой выбор продуктов разнонаправленного действия: гели и пенки, кремы и муссы, лосьоны и молочко, жидкое мыло и антибактериальные салфетки. Для безопасного ухода за кожей вульвы они должны отвечать определенным требованиям.

Требования для гигиенических средств ежедневного ухода:

- физиологический для интимной области уровень pH;
- возможность поддержания нормальной микрофлоры;
- способность уменьшать дискомфорт в интимной зоне.

По мнению Манухина И.Б. с соавт. (2022), гели, содержащие МК, которая сохраняет естественную микрофлору влагалища, восстанавливают и поддерживают оптимальный уровень pH вульвы и влагалища. К ежедневному использованию может быть рекомендован гель для продолжительного чувства свежести с эвгенолом, экстрактом шалфея и другими компонентами, которые помогают предотвратить рост бактерий, вызывающих неприятный запах. Из-за чувствительности кожи и слизистой оболочки наружных половых органов многие женщины испытывают дискомфорт и неприятные ощущения при использовании для интимной гигиены мыла и средств, содержащих красители. Гель для чувствительной кожи, содержащий в своем составе аллантаин, глицерин и пантенол, бережно очищает и успокаивает кожу интимной области, защищая ее от негативного воздействия внешних и внутренних факторов. Кроме того, пантенол оказывает регенерирующее воздействие на клетки кожи, снижает ее чувствительность, защищая от травматизации, а глицерин создает защитный барьер, тем самым увлажняя кожу интимной зоны, предотвращая сухость и шелушение.

### **Средства для повышения комфорта интимной жизни (лубриканты)**

Лубрикант (от лат. *lubrico*, в переводе означает «скользящий, гладкий, скользящий») используется в значении материала, снижающего трение и облегчающего скольжение. Согласно опросам, 65 % женщин и 70 % мужчин использовали интимную смазку хотя бы раз в жизни. На российском рынке представлено 1965 брендов, поставляющих лубриканты. Основные продажи приходятся на 20 % брендов. Производственные мощности по выпуску лубрикантов и смазок для секса в России сосредоточены в Москве, Московской обл., Нижегородской обл., Владимирской обл., Санкт-Петербурге. Отечественными брендами лубрикантов и смазок являются: Гинокомфорт, Hасico, Titan, Активферт, Torex, Lubrimax, Bioritm, Улада, Окей, Ты и я и др. Объем импорта лубрикантов и смазок для секса в Россию в 2022 г. составил 36 437,6 тыс. долларов США. Наибольшую долю импорта в 2022 г. заняли бренды Contex, Durex, Hot.

В основе действия лубрикантов – гель, который адгезируется к эпителиоцитам, имитируя естественную вагинальную среду и защищая слизистую оболочку от патогенных микроорганизмов.

## **Виды лубрикантов**

Главный классификационный критерий лубрикантов – это основа.

*Лубриканты на водной основе* на 95 % состоят из воды, дают ощущение естественной смазки влагалища. Другие ингредиенты добавляются в водную основу, чтобы сделать текстуру гелеобразной. Часто используют увлажняющие вещества (гиалуроновая кислота, алоэ вера и т. д.) и регуляторы pH (лимонная кислота, МК и т. д.). Лубриканты на водной основе могут быть как натурального, так и синтетического происхождения. Обладают высокими смазывающими свойствами и обеспечивают скольжение, но быстро впитываются. Применяются во время анального секса, с игрушками и презервативами из латекса и полиуретана, подходят для секса в воде. Минусы: деформирует изделия из силикона, портит постельное белье, трудно смывается, долго разлагается в природе.

Кроме того, почти во всех смазках на водной основе используются такие компоненты, как глицерин, пропиленгликоль или консерванты, парабены (имеют накопительный эффект), хлорахид, феноксиэтанол, которые, как показывают исследования, могут повредить ткани влагалища и ануса, что приводит к повышенному риску ИППП и раздражения. Многие компании используют традиционный метод добавления глицерина или пропиленгликоля, так как это дешево и хорошо скользит. Однако существуют более приемлемые и здоровые альтернативы – экстракт морских водорослей, камедь рожкового дерева, гуаровая или ксантановая камедь.

*Лубриканты на силиконовой основе* отличаются от водных лубрикантов тем, что практически не впитываются и редко требуется обновление в процессе полового контакта. Отлично работают в воде, хорошо смазывают и долго держатся. Сочетаются с изделиями из латекса. Их можно использовать для анального секса, потому что это средство создает хорошее скольжение.

*Лубриканты на масляной основе.* Такие смазки довольно универсальны, но имеют два важных аспекта – они несовместимы с презервативами из латекса, плюс к этому во влагалище остается масляная пленка, которую невозможно удалить смыванием. Из-за этого нарушается доступ воздуха к тканям слизистой оболочки, что может не в лучшую сторону изменить состав вагинальной микрофлоры.

*Лубриканты на растительной основе.* Это 100 % натуральные лубриканты с долгим эффектом скольжения. В состав входят только растительные масла – кокосовое, какао, ши, миндальное, виноградных косточек и т. д. В растительных маслах много полезных для кожи веществ, в том числе триглицериды и витамины, не содержат консерванты. Применяются во время вагинального, анального или орального секса с презервативами из полиуретана/силикона (не совместимы с латексными презервативами) и игрушками из стекла, металла, пластика, имеющего непористую структуру, можно использовать в воде. Минусы: нельзя использовать с презервативами из латекса и игрушками из пористых материалов, оставляют следы на постельном белье, трудно смываются.

*Гибридные лубриканты.* В состав включены вода, масла, силиконы, загустители и гелеобразователи, увлажнители, консерванты. Напоминают смазки на водной основе, но обладают более длительным действием; подходит для вагинального и анального секса. Сочетают положительные качества всех видов смазок. Минусы: могут содержать опасные компоненты, трудно смываются, могут испачкать постельное белье.

## **Лубриканты и их компоненты**

Классический состав смазки из любого магазина для взрослых – это основа из воды, масел или продуктов нефтепереработки, загустители и стабилизаторы, консерванты, отдушки, увлажнители. Встречаются также дополнительные компоненты с охлаждающим и согревающим действием, а также ксеноэстрогены, имитирующие действие женского гормона.

### **Опасные и потенциально опасные компоненты**

- *Глицерин* – компонент лубрикантов на водной основе, который может способствовать разрушению эпителия и росту дрожжеподобных грибов (*Candida*).
- *Пропиленгликоль* – увлажнитель, произведенный из нефтяного и кукурузного сиропа, подвергающий клетки эпителия уязвимости к половым инфекциям.

Однако без глицерина и пропиленгликоля не будет собственно эффекта скольжения и снижения трения. Главное, чтобы процентное содержание данных компонентов не выходило за пределы безопасных норм – это до 10 % для глицерина и не более 8,3 % для пропиленгликоля (Becker L.C., 2019; Fiume M.M., 2012).

- *Хлоргексидин* – синтетический антисептик, который уничтожает лактобактерии влагалищной флоры.
- *Гидроксид натрия* (щелочь, жидкий натр) вызывает раздражение кожи в концентрации выше 2,5 %.
- *Ксеноэстрогены* вызывают нарушения работы половой системы.
- *Поликватерниум-15* – консервант, который увеличивает проницаемость клеток эпителиального слоя и вызывает их воспаление. Всасывается в организм через микротрещины и ранки.
- *Ментол* – охлаждающий компонент, который может вызвать раздражение и аллергическую сыпь.
- *Экстракт красного перца* – согревающий компонент, способный вызвать ожоги и покраснения на коже.
- *Ароматизаторы и вкусовые добавки* придают интимному гелю-смазке вкус вишни, клубники, банана и многие другие. Эти добавки, несмотря на привлекательность идеи, могут вызвать аллергическую реакцию, появление грибов и других признаков нарушения микрофлоры – зуда, жжения, раздражения во влагалище и в области вульвы. Ароматизаторов и вкусовых добавок лучше избегать.

### **Нейтральные компоненты**

- *Метил- и пропилпарабен* – синтетический консервант, который не оказывает негативного действия на половую систему в малых концентрациях.
- *Бензоат натрия* – консервант, не повреждающий ткани половых органов, если в составе используется в концентрации 1 % и менее.
- *Сорбат калия*, как и предыдущие компоненты, в малых количествах не опасен для организма.
- *Пропандиол* – увлажнитель для лубрикантов на водной основе, может вызвать раздражение в крайних редких случаях.

### **Безопасные компоненты**

- *Растительные масла* – рапсовое, кокосовое, ши. Используются для производства масляных смазок.
- *Каррагинан* (красная водоросль) – загуститель, снижающий передачу половых инфекций и ВИЧ.
- *Лимонная кислота/молочная кислота* – консервант и регулятор pH в смазках на водной основе.
- *Сок алоэ* – успокаивающий и увлажняющий компонент для смазок на водной основе.
- *Гуаровая и ксантановая камедь* – натуральные загустители и гелеобразователи.

### **Уровень pH в лубрикантах**

Лубриканты для вагинального секса должны иметь аналогичный влагалищному pH (3,8–4,5), чтобы не навредить естественной флоре и не снизить уровень естественной защиты влагалища. Такой pH встречается у качественных лубрикантов на водной безглицериновой основе. pH анальной смазки должен быть нейтральным в районе 6–7. Смазки на водной основе здесь не подойдут, следует применять силиконовые или растительные.

Дополнительные компоненты, например, МК в составе геля Durex Naturals, способствуют формированию биопленки лактобактерий и поддерживают функциональную состоятельность поверхностных клеток влагалища. Так, в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было продемонстрировано, что применение вагинального геля Durex Naturals, содержащего МК и два пребиотика (инулин и альфа-глюкан-олигосахарид), уменьшает ощущение сухости влагалища, боль во время полового акта, сопровождается снижением pH. Кроме того, стоит отметить, что гель Durex Naturals совместим с презервативами из натурального латекса и полиизопреновыми презервативами (не подходит в использовании с презервативами из полиуретана). Гель Durex Naturals оправдывает свое название, ведь в его составе только натуральные компоненты, обеспечивающие оптимальное увлажнение интимной зоны и благоприятный уровень pH (3,5–4,5) для поддержания вагинальной микрофлоры; имеет нейтральный запах и вкус.

В исследовании было показано, что использование геля Durex Naturals позитивно влияет на уровень удовлетворенности интимной жизнью: при контактах без презерватива и геля удовлетворенность была оценена респондентами на 6,8 балла (по шкале от 1 до 10 баллов), а частота их была 2,5 раза в неделю, при использовании геля эти показатели составили 7,6 балла и 4,1 раза соответственно, при использовании презерватива и геля – 7,7 балла и 4,2 раза соответственно (ENA Penetration Tracker, 2019).

### **Рекомендации по выбору лубрикантов и увлажнителей**

Имеется широкий спектр лубрикантов, которые вводятся во влагалище и наносятся на вульву (и, при необходимости, на пенис партнера) перед сексуальным контактом. Они действуют быстро, обеспечивая кратковременное облегчение сухости влагалища и связанной с этим боли при половом контакте.

Более высокая осмоляльность лубрикантов в значительной степени коррелирует с повышением раздражения слизистой оболочки (жжение, покраснение и зуд) и повреждением тканей. Для поддержания осмоляльности смазки на уровне  $<1200$  мОсм/л ВОЗ рекомендует, чтобы концентрация глицерина не превышала 9,9 % массовой доли, а концентрация пропиленгликоля (или смеси гликолей) не должна превышать 8,3 %. У здоровых взрослых нормальные диапазоны pH влагалища и прямой кишки составляют 3,8–4,5 и ~7,0 соответственно, поэтому оптимальные потребности для вагинального и ректального полового акта не могут быть обеспечены одним лубрикантом. Некоторые консерванты и антибиотикоподобные вещества, входящие в состав лубрикантов, связаны с негативным воздействием на слизистую оболочку влагалища и повышением восприимчивости к патогенным микроорганизмам (наноксинол-9, хлоргексидин, парабены), а также могут значительно ухудшить подвижность сперматозоидов даже в очень низких концентрациях (глицерин, ноноксинол-9 при осмоляльности выше 600 мОсм/л и pH ниже 6,0) (Edwards D., 2014).

## **6.2.2. Интимная гигиена женщин во время лечения бактериального вагиноза и других инфекций**

### **Практика интимной гигиены у женщин с вульвовагинальными инфекциями**

Сведений на эту тему в литературе немного. Только в нескольких работах среди прочих средств по уходу за вульвой указано, что женщины используют безрецептурные кремы от зуда – от 23 до 50 %, а 15–32 % женщин практикуют спринцевание (Scranton A., 2013; Crann S.E., 2018).

Bardin M.G. с соавт. (2022) выявили, что женщины с КВВ и/или БВ использовали твердое бактерицидное мыло для ежедневной гигиены половых органов (ОШ 5,47, 95 % ДИ 2,17–13,8). Напротив, использование жидкого и слабокислого мыла для ежедневной гигиены и влажных салфеток для гигиены после мочеиспускания значительно чаще встречалось среди женщин без КВВ и/или БВ (ОШ 0,67, 95 % ДИ 0,75–0,98 и ОШ 0,24, 95 % ДИ 0,05–0,52 соответственно).

### **Результаты научных исследований**

Bahamondes M.V. с соавт. (2011) продемонстрировали, что использование жидкого мыла с МК (pH около 4) для очищения вульвы может помочь предотвратить рецидив БВ после перорального приема АБ (частота рецидивов составила всего 7,1 % в течение 3 мес). В другом исследовании, в ходе которого женщин просили использовать женские средства для гигиены, содержащие натуральные экстракты растений, в течение 4 нед, был продемонстрирован положительный клинический эффект, способствующий снижению pH влагалища, улучшению симптомов и качества сексуальной жизни (Guaschino S., 2008). МК способствует росту и восстановлению лактобактерий, благодаря чему гель может использоваться не только в качестве средства профилактики вагинального дисбиоза, но и для быстрого устранения неприятных симптомов, которые могут быть проявлением вагинальной инфекции. Учитывая, что для эффективного лечения вульвовагинита необходимо восстановление нормальной микрофлоры и сохранение кислой pH среды влагалища, а МК обладает защитными свойствами, гель на основе МК можно использовать как дополнительное средство для лечения вульвовагинальной инфекции в сочетании с основным препаратом (Манухин И.Б., 2022).

Одним из распространенных ингредиентов безрецептурных лекарств от зуда является бензокаин, который оказывает обезболивающее действие и временно облегчает зуд. Однако это один из основных триггеров, вызывающих аногенитальный дерматит. В нескольких исследованиях также сообщалось о случаях контактного дерматита от гигиенических прокладок (Nicole W., 2014).

В крупном исследовании SOPHY, состоявшем из двух частей, с участием 2641 женщин выявлены корреляции между одеждой и частотой КВВ и БВ, между pH влагалища и сексуальной активностью. Оно оказало значительное образовательное воздействие, побудив врачей и женщин рассматривать pH влагалища как важный

аспект здоровья, а также продемонстрировало, что использование натуральных средств, содержащих экстракты *Salvia officinalis* (шалфей лекарственный – у женщин репродуктивного возраста), *Camomilla recutita* (ромашка аптечная – в перименопаузе), *Thymus vulgaris* (тимьян обыкновенный – у беременных) имеет положительный клинический эффект, способствующий снижению pH влагалища, улучшению симптомов при наличии КВВ или БВ и сексуальной активности во всех наблюдаемых возрастах и состояниях (Guaschino S, 2008 а, б).

В проспективном обсервационном многоцентровом исследовании с участием женщин с симптомами и признаками вульвовагинита различной этиологии, включая КВВ, трихомониаз, БВ, атрофический и ирритативный вагинит, оценивали до и через 5–15 дней ежедневного применения немыльного раствора на основе трав *Arctium majus* (лопух большой), *Chamomilla recutita* (ромашка аптечная) и *Aloe barbadensis* (алоэ настоящее) отдельно или в качестве вспомогательного средства при антимикробной терапии. Общая оценка симптомов и частота признаков и симптомов вульвовагинита, а также их средняя интенсивность снизились после лечения, однако pH влагалища и вагинальная флора в группе, принимавшей только натуральное средство, остались неизменными (Guinot M., 2019).

В многоцентровом наблюдательном контролируемом открытом исследовании проводили лечение 200 женщин с КВВ с помощью крема клотримазол 2 % (1 раз в день, 6 дней) с одновременным применением в течение 15 дней очищающего средства кислого pH, содержащего тимол и цинк, в контроле пациентки принимали только клотримазол. В обеих группах показатели зуда и жжения по визуальной аналоговой шкале улучшились по сравнению с исходным уровнем на 6, 10 и 15 дней (причем 10 и 15 дней показатель зуда практически отсутствовал в группе 1 в отличие от группы 2,  $p < 0,005$  в обе временные точки) (Murina F., 2023).

Тимол – основной компонент масла тимьяна, является новым компонентом средств женской гигиены благодаря своей фенольной структуре и результирующим фармакологическим свойствам, в том числе селективным антимикробным и противогрибковым действиям, что может способствовать поддержанию естественной микробиоты. Доказано, что средства, содержащие тимол, ингибируют рост патогенных микроорганизмов и образование биопленок, включая *C. albicans* и *G. vaginalis*. Было показано, что тимол оказывают не только антибактериальное и противогрибковое действие, но и обладает противовоспалительной активностью за счет ингибирования эластазы (Kim J.M., 2017; Chularojanamontri L., 2014; Becker L.C., 2019; Murina F., 2020).

Линейка средств для интимной гигиены на основе экстракта корня репейника включает «гель для интимной гигиены бережное очищение» (для ежедневного использования женщинами всех возрастов), «гель для интимной гигиены интенсивное увлажнение» (для уменьшения сухости и зуда кожи), «крем-эмомент увлажняющий для интимной зоны» (кроме экстракта корня репейника содержит аллантоин и сок листьев алоэ вера), увлажняет и восстанавливает гидролипидный слой кожи, подходит для чувствительной кожи вульвы для ежедневного ухода благодаря своим фармакологическим свойствам (Guna G., 2019).

Глицерин широко используется в гигиенических средствах как увлажнитель, поскольку притягивает воду из атмосферы и поддерживает уровень гидратации в верхних слоях эпидермиса, а также защищает от пересушивания кожу вульвы (Murina F., 2020).

Для контроля запаха используется антиоксидант кетоглутаровая кислота: его антиоксидантное действие приводит к окислению аминов, которые связаны с неприятным запахом, и, таким образом, оказывает дезодорирующее действие (Guaschino S., 2008).

## **Средства интимной гигиены, дополняющие терапию бактериального вагиноза и других инфекций**

### **Средства со слабокислым pH**

Rajan S.S. с соавт. (2014) изучили влияние гидрогеля на основе ковалентно сшитого полиэтиленгликоля, содержащего противомикробный пептид субтилозин, на нормальную флору влагалища и *G. vaginalis* при вагинальном введении. Гель подавлял рост *G. vaginalis* со снижением на  $8 \log_{10}$  КОЕ/мл. Рост четырех распространенных видов вагинальных лактобактерий существенно не ингибировался. Данное исследование демонстрирует возможность применения вагинальных гидрогелей, содержащих субтилозин, для профилактики БВ.

Интимная гигиена жидким мылом Вагилак, в состав которого входят МК, экстракты лекарственной календулы и аптечной ромашки, способствует устранению дискомфорта интимной зоны, восстановлению и поддержанию нормального pH влагалища. МК приводит к нормализации вагинального pH и поддержанию защитных функций микрофлоры влагалища (O'Hanlon D.E., 2011). Экстракт ромашки оказывает противовоспалительное и противомикробное действие (в отношении стафилококков и грибов *Candida*), улучшает процессы регенерации тканей, обладает также дезодорирующим и противозудным действием. Экстракт календулы оказывает бактерицидное, ранозаживляющее, успокаивающее, противоотечное и спазмолитическое действие (Рыжкова Н.П., 2006). Мыло Вагилак рекомендуется для ежедневного использования, его можно применять во время менструации, при беременности и после родов, при приеме контрацептивов и АБ.

Так как МК поддерживает кислотность pH влагалища, то местное применение гелей на основе МК в сочетании с хлоргексидином обеспечивает высокую эффективность терапии вульвовагинальных инфекций в дополнение к основному лечению и профилактику рецидивов. Высокая эффективность геля объясняется защитной функцией МК и бактерицидным действием хлоргексидина, разрушающим патогенные микроорганизмы, что положительно влияет на поддержание оптимального уровня pH среды и естественной микрофлоры (Манухин И.Б., 2022).

В комплексной терапии женщин с дисбиотическими состояниями (после лечения АБ, после лечения КВВ и БВ, после лазерохирургических вмешательств и диагностических процедур в области шейки матки и влагалища) рекомендуется применение геля pH баланс с маслом чайного дерева восстанавливающего. Масло чайного дерева в составе геля оказывает антибактериальное действие, МК и лактат натрия способствуют нормализации микрофлоры, экстракт ромашки и бисаболл снимают раздражение и воспаление, пантенол ускоряет регенеративные процессы. Так, Игнатовским А.В. (2009) применялся гель восстанавливающий с маслом чайного дерева в комплексном лечении у женщин в возрасте от 18 до 65 лет с БВ и КВВ, а также после деструкции остроконечных кондилом и лазерного лечения эктопии шейки матки или клиническими проявлениями ВВА в периоде менопаузы. У пациенток с ВВА ( $n = 16$ ) сухость слизистой оболочки влагалища и зуд купировались уже в первые дни применения гелей при двукратном использовании в сутки. Выраженный клинический эффект отмечался в группе пациенток с рецидивирующим КВВ ( $n = 25$ ) — после этиотропного лечения и применения геля с маслом чайного дерева микроскопическая картина вагинального отделяемого характеризовалась отсутствием воспалительной реакции и псевдомицелия; грибы рода *Candida* не выявлены при микроскопическом исследовании через 1 мес ни у одной из женщин; все пациентки отмечали отсутствие симптомов. Частота рецидивов оценивалась в течение 2 мес после лечения и отмечено их отсутствие у 72 % пациенток. Применение указанного геля у пациенток с БВ ( $n = 12$ ) после этиотропного лечения позволило добиться клинического излечения в 100 % наблюдений и микробиологического — у 83 % пациенток при контрольном обследовании через 1 мес после лечения.

### **Средства с щелочным pH**

Не вызывает сомнений, что использование гигиенических средств со слабощелочным pH физиологически обоснованно для женщин, имеющих заболевания или состояния со сдвигом pH в щелочную сторону, т. е. 4,5+ (БВ, аэробный вагинит, трихомоноз, атрофический вагинит, чрезмерный рост грамотрицательных бактерий и др.).

В ситуациях КВВ, когда pH изменяется незначительно, или цитолитического вагиноза (очень кислый pH) необходимы гигиенические средства со слабощелочным pH.

Залагель Интим — увлажняющий гель для интимной гигиены с маслом чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*) в концентрации до 0,6 %, со слабощелочным pH (8,0–9,0). Он обладает антисептическими свойствами, ингибирует рост грибов и бактерий, способствует успокоению зуда и жжения, оказывает охлаждающее и защитное действие, обеспечивает дезодорирующий эффект и комфорт в интимной зоне. Благодаря бетанину гель предотвращает сухость в интимной области, поддерживая физиологический баланс кожи и внешних слизистых оболочек. Залагель Интим способствует защите от инфекций, которые могут появиться во время приема контрацептивов или АБ, при менструации, беременности, после родов, при сухости влагалища, недержании мочи, цистите, а также после полового контакта и др. Гель также помогает предотвратить рецидивирующие инфекции, прежде всего, КВВ. Дерматологически тестирован.

Blostein F. в 2017 г. изучили распространенность КВВ и выявили его у 20–30 % женщин репродуктивного возраста и показали, что она увеличивается и достигает пика в третьем десятилетии жизни. Количество КВВ более 3 раз в год выявлено у 34,7 % пациенток. В возрастной структуре доля женщин с рецидивирующим КВВ от 55 лет и старше была у 12,5 %, при этом пожизненная распространенность рецидивирующего КВВ составила 9 % к 50 годам.

Адгезия *Candida* spp. к вагинальным эпителиальным клеткам значительно повышается при pH 6,0 во влагалище, но pH 8–9 препятствует распространению грибов (Bradford L.L., 2017). Для *Candida albicans* нейтральный pH среды является критическим для формирования вирулентности и индуцирует переход от дрожжевой к гифальной форме. *C. albicans* катаболизируют аминокислоты (источник углерода), выделяя аминный азот (аммиак), чтобы повысить pH окружающей среды и стимулировать морфогенез своих клеток, т.е. клетки гриба способны аутоиндуцировать морфогенез гифов путем повышения внеклеточного pH, тогда как pH >7 подавляет размножение грибов. Исследования показали, что локальная гигиена средствами с pH 8–9 создает неблагоприятные условия для *Candida* spp.

Терпинен-4-ол – основной компонент чайного дерева, отвечающий за противогрибковое действие на *C. albicans*. Он также активен в отношении *G. vaginalis*, *Herpes simplex*, *Tr. vaginalis*, обладает противовоспалительным (топическим) и противовоздушным действием, а 1,8-цинеол обеспечивает его дезодорирующее действие (Carson C.F., 2006; Mondello F., 2006; Astani A., 2009).

Гигиеническое использование масла чайного дерева в качестве дополнения к антимикотикам и АБ было изучено в исследовании с участием 448 пациентов (обоих полов) с грибковыми или бактериальными проявлениями на коже и слизистой, которые использовали жидкое мыло с 1 % маслом чайного дерева с pH 8,5. Исчезновение зуда (в 50,5 % случаев) и покраснения (41 %) наблюдалось с первого дня лечения, исчезновение трещин происходило между 8-м и 10-м днем лечения (Baspeiras, 1995).

Залагель интим наносится в небольшом количестве на интимные части тела, вспенивают до образования мягкой пенки и тщательно смывают водой. Рекомендуется применять 1 раз в день для регулярной интимной гигиены наружных половых органов у женщин с высоким риском КВВ и 2 раза в день (утром и вечером) в случае раздражений или чувства дискомфорта в вульве, промежности и анальной области.

Таким образом, учитывая патогенетическое действие средства Залагель интим, его можно использовать в качестве вспомогательного продукта для лечения КВВ (в комплексе с лекарственным препаратом Залаин свечи и/или крем), для симптоматической терапии (снижения симптомов зуда и жжения), при вагинальных инфекциях, вызванных грибами и другими инфекциями, при сухости слизистой оболочки, вызванной гормональными изменениями (менопауза, прием контрацептивов и др.), при раздражении мочой (при недержании мочи).

### **Гигиенические средства для женщин перименопаузального возраста или гипоэстрогенными состояниями в репродуктивном возрасте**

Обезвоживание области половых органов, вызывающее сухость влагалища, часто влияет на жизнь женщины, начиная с периода фертильности и заканчивая постменопаузой, и требует лечения с помощью специальных продуктов, включая правильное интимное очищение.

Северо-Американское общество по менопаузе (North American Menopause Society, 2020) рекомендует негормональные средства в качестве «первой линии» терапии ГУМС. С ними согласны и российские эксперты, включив в клинические рекомендации 2021 г. «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»: «...регулярное использование увлажнителей пролонгированного действия женщинам для терапии симптомов ГУМС».

Увлажняющие гели статистически значимо уменьшают сухость, зуд, жжение, диспареунию, петехиальные кровотечения (Mitchell C.M., 2018; Chatsiprioi D., 2019) и сравнимы по эффективности с вагинальными эстрогенами при раннем начале (с самых первых проявлений вагинального дискомфорта) и регулярном (не менее 2 раз в неделю) использовании (Kim Y.H., 2017).

На основе этого были разработаны рецептуры очищающих средств, в которых в качестве основного ингредиента содержится 0,2 % гиалуроновая кислота, с целью обеспечить эффективное увлажнение влагалища, вульвы, перианальной и анальной области, но они не гарантируют ежедневную интимную гигиену. Два средства

для интимной гигиены были разработаны в форме мусса и дифференцированы по ингредиентам в соответствии с различными физиологическими состояниями и потребностями женщин фертильного возраста и менопаузы соответственно. Клинические испытания, проведенные на женщинах детородного возраста и в период менопаузы, показали, что ежедневное очищение с использованием этих средств способствует увлажнению тканей влагалища благодаря наличию гиалуроновой кислоты. В частности, очищающий мусс для фертильных женщин оказывает успокаивающее действие, обеспечивает антимикробную защиту и длительное ощущение свежести. Очищающий мусс для женщин в период менопаузы обеспечивает ощущение свежести, повышает эластичность и тонус, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие (Albani F., 2018).

Гиалуроновая кислота присутствует в соединительной ткани влагалища. Она обладает увлажняющими и заживляющими свойствами и показана для лечения ВВА легкой степени, вызванной менопаузой. В исследовании медицинского средства, содержащего липосомальную гиалуроновую кислоту, пациентки разного возраста, страдающие сухостью, болью и диспареунией, использовали его 3 раза в нед в течение 84 дней. Значительное клиническое улучшение ( $p < 0,001$ ) произошло через 1 мес (–25 % по сухости и –46 % по боли) и через 3 мес (соответственно –86 и –79 %). Число пациенток, избавившихся от сухости, составило 30 % через 1 мес и 72 % через 3 мес ( $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что липосомальная гиалуроновая кислота значительно уменьшает симптомы и клинические признаки ВВА в любом возрасте и представляет собой безопасную и эффективную альтернативу местной и/или системной гормональной терапии после менопаузы (Bohbot J.M., 2015).

Интимный гель увлажняющий, содержащий экстракт мальвы и пантенол, обладает смягчающим и противовоспалительным действием, мягко обволакивает и защищает слизистую оболочку, рекомендован для устранения дискомфорта, связанного с изменением гормонального фона при эндокринных нарушениях, сопровождающихся сухостью вульвовагинальной области и слизистой оболочки влагалища (сахарный диабет и др.), изменении слизистой оболочки влагалища в период менопаузы, а также при беременности и для восстановления кислой среды влагалища после родов.

Вагинальные увлажняющие средства можно безопасно использовать в течение длительного времени. По мнению Пустотиной О.А. и Терехова М.А. (2022), использование увлажняющих безгормональных гелей необходимо рекомендовать женщинам не только при наличии ВВА в постменопаузальном возрасте, но будет также эффективным при появлении любого вагинального дискомфорта, возникающего нередко в результате чрезмерной интимной гигиены, сексуальной активности, использовании антисептических средств и многих других факторов, обеспечивая увлажняющее, смягчающее, восстанавливающее и защитное действие на слизистую оболочку влагалища.

Увлажняющие средства предназначены для негормонального облегчения сухости влагалища (в том числе, при ВВА), они регидратируют сухую слизистую ткань и кожу, прилипают к слизистой оболочке влагалища, имитируя естественные вагинальные выделения. Они применяются регулярно: от ежедневного до 1 раза в 2–3 дня. Частота их использования прямо пропорциональна тяжести симптомов (т. е. чем тяжелее симптомы, тем чаще применяются), а их действие длится 2–3 дня в отличие от смазывающих средств. ВОЗ рекомендует, чтобы осмоляльность смазки не превышала 380 мОсм/л, чтобы свести к минимуму любой риск повреждения эпителия; однако, поскольку большинство коммерчески доступных препаратов значительно превышают это значение, верхний предел установлен в 1200 мОсм/л, что считается приемлемым.

В рандомизированном исследовании (Palacios S., 2023) изучались эффективность и безопасность пяти средств личной гигиены на водной основе от 3 брендов (Durex, KY, Queen V) для облегчения сухости влагалища и диспареунии у женщин в пре- и постменопаузе ( $n = 160$ ). Четыре смазки имели осмоляльность от 663 до 1200 мОсм/л и одна – 5136 мОсм/л (контроль). Показано, что при осмоляльности лубрикантов менее 1200 мОсм/кг профиль их безопасности был приемлемым, нежелательных реакций не возникало; по заявлению гинекологов, все продукты большинство испытуемых очень хорошо переносили, более половины субъектов дали положительную оценку смазкам относительно эффективности (длительное смазывание, степень дискомфорта во время вагинального полового контакта и текстура смазки). Улучшение общего балла по FSFI (опросник женской сексуальной дисфункции) наблюдалось на 5,1–7,1 балла, т. е. более чем на 4 балла (клинически важное изменение; по DeRogatis L., 2018) после 4 нед использования у большинства испытуемых (54–78 %) и превышало порог в 26,55 балла (ниже – сексуальная дисфункция; по: Wiegel M., 2005). Контроль pH через 2 и 24 ч показал, что

смазки не влияют на микросреду влагалища (рН от 3,5 до 4,5), равно как и в долгосрочной перспективе. Четыре вида лактобактерий преобладали как минимум у 50 % субъектов.

### **Увлажняющие средства для лечения сухости и зуда вульвы и влагалища при вульвовагинальной атрофии**

Использование увлажняющего геля с экстрактом мальвы устраняет вагинальный дискомфорт, снимает воспаление, восполняет недостаток естественной смазки. Слабокислый рН 4,0–4,5 и состав средства (экстракт мальвы, экстракт ромашки, бисаболол, пантенол, МК, лактат натрия) позволяют быстро купировать симптомы ВВА, поддерживать эластичность слизистой оболочки, способствуют созреванию эпителиальных клеток.

Новый и пока единственный в России препарат на основе гиалуроновой кислоты и фитокомплекса – крем Эстрогиал – может стать средством первой помощи в лечении сухости и зуда вульвы и влагалища у пациенток с ВВА, или при применении КОК, или на фоне эндогенных состояний (сахарный диабет и др.), а также для уменьшения симптомов при воспалении влагалища и вульвы.

Препарат Эстрогиал (крем в виде свечей) содержит в качестве активных компонентов гиалуронат натрия и экстракт календулы, натуральные стандартизированные для фармацевтического применения экстракты красного клевера и хмеля, а также в качестве связующих агентов – полиэтиленгликоль и воду, без внесения консервантов.

Комбинированный состав обеспечивает комплексное действие. Входящие в состав крема Эстрогиал™ компоненты способствуют:

- устранению сухости и дискомфорта;
- восстановлению защитной функции эпителия влагалища и вульвы;
- снижению воспалительных проявлений;
- повышению устойчивости к различным инфекциям;
- коррекции микробиоценоза генитального тракта;
- ускорению процессов заживления.

Гиалуроновая кислота (натриевая соль гиалуроновой кислоты) – низкомолекулярная гиалуроновая кислота с размером цепи меньше 130 КД, легко проникает через эпителиальный барьер, способствует повышению гидратации, эластичности, тургора кожи и слизистых оболочек, влияет на обменные и пластические процессы, стимулирует ангиогенез, синтетическую активность фибробластов, опосредованно участвует во внеклеточном этапе синтеза коллагена и эластина и потенцирует выработку эндогенной гиалуроновой кислоты.

Экстракт цветков календулы лекарственной благодаря наличию биологически активных соединений (каротиноидов, флавоноидов и сапонинов) оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, увеличивает скорость регенеративных процессов в тканях, способствует восстановлению и формированию эпителия в области повреждения.

Экстракт травы красного клевера (содержит 4 изофлавона) – фитоэстроген, антиоксидант с бактерицидными свойствами, способствует восстановлению эпителия влагалища, стимулирует синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, способствует гидратации кожи и слизистых оболочек, позволяет устранять зуд и дискомфорт.

Экстракт шишек хмеля (содержит флавоноид) – фитоэстроген, обладает противовоспалительным, бактерицидным, фунгицидным, тонизирующим действием, активирует выработку эластина и коллагена, регулирует местные метаболические процессы, способствует регенерации слизистых оболочек.

Форма выпуска удобна для пациентки – 1 доза крема сформирована в свечу, которая вводится во влагалище, желательно на ночь перед сном. Продолжительность применения не ограничивается.

Эстрогиал не содержит гормоны, не имеет противопоказаний к применению (в том числе у беременных и кормящих, с противопоказанием к МГТ) и отпускается без рецепта.

Новые средства на основе гиалуроновой кислоты и фитокомплекса – Эстрогиал™ Плюс и Эстрогиал™ гель – могут стать средствами первой помощи в лечении сухости и зуда вульвы и влагалища на фоне ВВА, эндогенных состояний (сахарный диабет и др.), в том числе у беременных и кормящих, или использования КОК, а также для уменьшения симптомов при воспалении этой локализации. Комбинированный состав обеспечивает комплексное действие.

### Индивидуальный выбор

При транзиторном дискомфорте (в послеродовом периоде, при длительном использовании эстроген-содержащих препаратов (контрацепция), после применения АБ, гормонов, антигистаминных, а также средств для интимной гигиены с высоким щелочным значением pH) средством выбора можно считать Эстрогиал™ (крем в виде свечей), который применяют 1–2 раза в день (утром и/или вечером) до исчезновения симптомов с дальнейшим использованием геля Эстрогиал™ в области вульвы и преддверия влагалища 1 раз в день.

При вульвовагинальной атрофии на фоне снижения эстрогенов (физиологическая, медикаментозная или хирургическая менопауза, после химио- и лучевой терапии опухолей, в том числе эстрогензависимых) или при аутоиммунных заболеваниях предпочтительнее использовать крем Эстрогиал™ Плюс, в котором содержание низкомолекулярной гиалуроновой кислоты больше в 2 раза и который, кроме уже описанных ингредиентов, содержит полисорбат, полиглицерид (обладают смягчающим, увлажняющим действием) и триглицериды насыщенных жирных кислот (оказывают антимикробное и репаративное действие, поддерживают водно-жировую и энергетический баланс, участвуют в регуляции обмена веществ в тканях кожи). Совместное использование с гелем Эстрогиал™, который наносится на наружные половые органы, позволяет добиться результата в кратчайшие сроки. Продолжительность применения не ограничивается. При использовании фитоэстрогенов системное действия возможно их совместное применение.

Увлажняющий гель Вагилак® для интимной зоны содержит в составе МК, благодаря которой увлажняются слизистые оболочки влагалища и вульвы, в том числе у женщин в менопаузе, поддерживается кислая среда во влагалище, активизируется рост благоприятной палочковой микрофлоры. Его можно использовать как в качестве увлажняющего средства, так и для помощи микрофлоре влагалища и защиты от атрофии. Средство не содержит отдушек, ароматизаторов и иных нежелательных компонентов, может применяться на ежедневной основе, не оставляет пятен на нижнем белье, совместим с латексом.

### 6.2.3. Депиляция и эпиляция интимной зоны

Наличие волос в области гениталий – один из вторичных половых признаков, который наряду с телархе знаменует собой начало полового созревания. Их удаление является частью человеческой культуры. Традиция сбривать волосы берет начало со времен Древнего Востока, где подобная процедура считалась не только обязательной по гигиеническим соображениям, но и желательной, согласно эталону красоты того времени. Как мужчины, так и женщины удаляли волосы со всей поверхности тела, таким образом делая свою кожу гладкой и нежной. Отсутствие же лишних волос (не только на лобке, но и на других местах тела) считалось символом женской красоты, невинности и юности.

В настоящее время удаление волос – косметическая (преимущественно) или гигиеническая процедура по устранению волос с кожных покровов; реже эта процедура проводится по медицинским показаниям (подготовка к хирургической операции или родам, лечение кожных заболеваний и т. п.). Современная индустрия предлагает два вида удаления волос на теле. Депиляция – способ, при котором не разрушается волосяной фолликул, после чего они снова отрастают. Наиболее распространенными способами депиляции являются: ваксинг, шугаринг, химическая депиляция, электродепиляция, бритье. Эпиляция – полное удаление волос, в том числе и волосяных фолликулов, после чего волосы не растут (электрическая, лазерная, фотоэпиляция). Женщины обычно удаляют волосы на ногах, в подмышечных впадинах, с лобка, реже с других частей тела. Косметическая промышленность выпускает массу продуктов для удаления волос, и эта тема широко освещается в медиапространстве.

### Практика удаления лобковых волос

Среди женщин практика удаления лобковых волос имеет психосексуальную основу, которая на сегодняшний день еще полностью не изучена. В нескольких исследованиях была предпринята попытка охарактеризовать ее распространенность, связанные с нею демографические характеристики и мотивы. По данным кросс-секционного исследования Rowen T.S. с соавт. (2016), 84 % опрошенных женщин сообщили, что ухаживали за лобковыми волосами, и обнаружено несколько факторов, связанных с депиляцией – более молодой возраст (18–24 лет), высшее образование, белая раса.

В популяционном описательном исследовании в России определили распространенность средств и методов депиляции/эпиляции интимной зоны среди 1007 женщин, мотивацию и частоту осложнений (Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., 2022). Большинство опрошенных были в возрасте 26–45 лет (83,8 %), имели высшее образование (95,9 %), были работающими (83,6 %) и обладали высоким уровнем доходов (68,7 %), состояли в браке (66,3 %). Более половины из них не имели детей (51,3 %). Основная доля респондентов (90,2 %) имела одного полового партнера за последние 6 мес, жили регулярной половой жизнью 62,1 %, использовали презервативы 29,1 %. Практиковали депиляцию/эпиляцию в среднем в течение 9,6 ( $\pm 6,1$ ) года. Среди причин, побуждающих женщин удалять волосы в интимной области, на первом месте был комфорт в повседневной жизни (91,2 %), на втором – преимущества во время половых контактов (суммарно 77,0 %) и на третьем – гигиеничность (36,9 %). Из методов депиляции более половины женщин (52,2 %) предпочитают использовать бритву самостоятельно, 26,3 % используют ее, чередуя с каким-нибудь другим способом, сочетанием воска и шугаринга пользовались 3,8 % женщин. Полную депиляцию/эпиляцию проводят 81,7 % женщин. Обмывание водой после процедуры удаления волос используют половина (49,6 %) респонденток, четверть – ничего не применяют (23,8 %), остальные пользуются дезинфицирующими и смягчающими средствами (26,6 %). При использовании бритвы 74,5 % респонденток отметили травмы (порезы). Спектр и частота осложнений после процедуры были представлены дерматитом (53,8 %), зудом (22,9 %) и фолликулитами (10,4 %), которые обычно сочетались между собой.

В США женщины в возрасте 45–55 лет значительно реже ухаживают за интимной областью по сравнению с женщинами в возрасте 18–24 лет (ОШ 0,05, 95 % ДИ 0,01–0,49;  $p = 0,01$ ), а женщины с высшим образованием (со степенью бакалавра) делают это значительно чаще по сравнению с менее образованными (ОШ 3,36, 95 % ДИ 1,65–6,84;  $p = 0,001$ ) (Stenson A.L., 2018). На молодой возраст женщин, ухаживающих за волосами на лобке, и высокий интерес к сексуальным практикам указывают также Herbenick D. с соавт. (2013). При опросе молодых американок (18–24 лет,  $n = 663$ ) мотивами для удаления волос были гигиена и комфорт сексуальных ощущений. Образ гениталий и сексуальное поведение были в значительной степени связаны с удалением волос на лобке (Luster J., 2019).

По мнению Herbenick D. с соавт. (2010), тотальное удаление волос на лобке ассоциируется с более молодым возрастом, наличием постоянного партнера, оральнo-генитальной практикой половых контактов (в качестве принимающей стороны) и более позитивным представлением о себе и своей сексуальности. Ramsey S. с соавт. (2009) считают, что удаление волос на лобке является важным аспектом выражения своей сексуальности и половой активности, которая имеет психосексуальную основу, но на сегодняшний день еще не полностью изучена. Авторы утверждают, что удаление волос в интимной области способствует повышению сексуальных ощущений и удовлетворения, хотя количественных исследований в этой области не проводилось. С этим утверждением согласны 77,0 % респонденток российского исследования, указавших на сексуальный аспект данной практики, отражающий один из ведущих мотивационных факторов после комфорта (91,2 %) и опережая соображения гигиеничности (36,9 %) (Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., 2022).

С сексуальной точки зрения считается, что передача сигналов феромонами через апокринные потовые железы в лобковой области служит методом коммуникации для улучшения привлекательности. Биологические функции волосяного покрова на лобке и половых губах включают распространение феромонов через апокринные железы, защиту гениталий от трения тканью белья и контроль влажности гениталий. Недавние исследования связывают наличие лобковых волос с большей способностью улавливать и предотвращать развитие микроорганизмов, благодаря производству бактериостатических пептидов из кожного сала, вырабатываемого волосяными фолликулами (Chen Y., 2017). В связи с этим представляет большой интерес медицинский аспект депиляции/эпиляции интимной зоны и изучение частоты осложнений, ассоциированных с данной практикой.

### **Результаты научных исследований**

В отличие от существующего мнения о повышенном риске ИППП среди женщин, практикующих удаление волос (Ramsey S., 2009), в исследовании среди студенток одного из университетов в США такой связи обнаружено не было (ОШ 0,8; 95 % ДИ 0,3–1,9) (Romero-Gamboa D.G., 2019). Действительно, представляется сомнительным наличие причинно-следственной связи между депиляцией/эпиляцией и ИППП, скорее имеет место косвенная связь

вследствие высокой половой активности и, возможно, небезопасным половым поведением среди женщин, использующих эту практику. Однако респондентки российского исследования не отличались рискованным половым поведением – большинство из них имели одного полового партнера за последние 6 мес (90,2 %), жили регулярной половой жизнью (62,1 %), регулярно использовали презервативы (29,1 %) или пользовались иными средствами контрацепции (32,6 %), регулярно (1–2 раза в год) посещали гинеколога с профилактической целью (64,5 %) (Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., 2022).

Некоторые авторы указывают на наличие травм, повышенную частоту дерматитов и фолликулитов (Stenson A.L., 2018) и, даже развитие абсцессов (DeMaria A.L., 2021). Отвечая на вопросы анкеты, респондентки отметили такие наиболее частые осложнения, как дерматит (53,8 %), зуд вульвы (22,9 %) и фолликулиты (10,4 %), которые обычно сочетались между собой. Реже отмечали увеличение количества вестибулярных выделений, гипергидроз в области вульвы и болезненность клитора, что вело к дискомфорту при половых контактах (суммарно – 10,1 %) (Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., 2022). В исследовании Rouzi A.A. с соавт. три четверти женщин (75,5 %) сообщили об осложнениях, и, хотя в основном это были легкие травмы, 17,9 % из них приходилось обращаться за медицинской помощью (Rouzi A.A., 2018).

Stenson A.L. утверждает, что с ростом популярности ухода за волосами на женских половых органах и депиляции, вульва подвергается риску возникновения таких заболеваний, как контактный дерматит и фолликулит и в некоторых случаях образованию абсцесса (Stenson A.L., 2018). Число травм в области вульвы достигает 57 % у женщин в возрасте до 30 лет, при этом частота травм у женщин всех возрастов в динамике неуклонно растет и за 8 лет (2002–2010 гг.) увеличилось в 7 раз (DeMaria A.L., 2021). Кроме того, показано, что удаление волос в интимной зоне является фактором риска ИППП – ОШ для герпеса, ВПЧ, сифилиса и моллюска составляет 2,6 (95 % ДИ 1,8–3,7), для гонореи, хламидиоза и ВИЧ – 1,7 (95 % ДИ 1,3–2,2) (DeMaria A.L., 2021). Однако другие авторы такой связи не выявили (Luster J., 2019), а третьи утверждают, что удаление волос, особенно бритвой, оказывает влияние на состав микробиоты вульвы, способствует распространению инфекционных агентов и развитию воспаления кожи в этой области (Romero-Gamboa D.G., 2019). Felix T.C. с соавт. (2020) обнаружили, что более половины женщин, страдавших вульвовагинитом, сообщили о привычке депилировать область гениталий, причем наиболее часто используемым методом было бритье (68 %).

Все это требует дополнительных исследований и поиска средств и методов профилактики травм и осложнений, связанных с уходом за интимной зоной. В доступной англоязычной литературе таких работ не найдено.

Высокая частота травм после бритья и воспалительные явления после любых других процедур, связанных с удалением волос, требует использования специальных средств для интимного ухода после проведения процедуры. Только четверть респондентов пользуются такими средствами (26,6 %), причем с большой долей вероятности выбор средств женщины осуществляют самостоятельно, о чем свидетельствует разнообразие и в некоторых случаях необоснованность такого выбора (Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., 2022).

### **Средства по уходу после депиляции/эпиляции**

В литературе обсуждается обоснованность применения после депиляции/эпиляции специализированного средства для интимного ухода с активированной глицирризиновой и МК (гель Эпиген Интим), а при возникновении осложнений – средства с противовоспалительным и регенерирующим действием (спрей Эпиген Интим).

Гель Эпиген Интим оказывает положительное влияние на восстановление кожных покровов и слизистой оболочки, способствует уменьшению дискомфорта в области наружных половых органов, что было подтверждено в наблюдательном исследовании, в котором приняли участие 741 женщина в возрасте от 14 до 69 лет (Тапильская Н.И., 2020). В данном исследовании в процессе применения геля Эпиген Интим в течение 90 дней отмечалось снижение доли участниц с патологическими влажными выделениями с 30,9 до 5,4 %, с pH выше 4,5 – с 81,2 до 50,9 %, средняя оценка интенсивности дискомфорта в области гениталий по шкале Вонга–Бейкера снизилась с 4,8 до 1,7 балла.

Глицирризин и его производные (глицирризиновая кислота и др.) представляют один из основных компонентов экстракта корней лакрицы (солодки), оказывают противовирусное, местное противовоспалительное (тормозят выброс кининов и синтез простагландинов клетками соединительной ткани в зоне воспаления), регенерирующее (улучшают процессы репарации кожи и слизистых оболочек), иммуномодулирующее и противозудное

действие, что делает обоснованным применение средств на его основе для специализированного интимного ухода после депиляции/эпиляции.

С учетом данных об активности входящей в его состав АГК противовоспалительного, регенерирующего и иммуностимулирующего характера гель Эпиген Интим можно отнести к гигиеническим средствам 1-й линии у пациенток, имеющих факторы риска развития воспалительных состояний половой сферы. Это, прежде всего, пациентки, инфицированные ВПГ-2 и ВПЧ, имеющие в анамнезе эпизоды вульвовагинальных инфекций, иммунодефицитные состояния любого генеза, в том числе во время беременности. Средство поддерживает интимную микрофлору, защитные свойства слизистой оболочки влагалища и препятствует развитию БВ или вульвовагинитов, риск которых на фоне вирусных инфекций существенно возрастает (Селихова М.С., 2019).

Использование эмоленов способствует коррекции нарушений кожного барьера (Шперлинг Н.В., 2022). Эмоленты (от франц. *molle* – мягкий) – косметические продукты, сочетающие в себе эффективные смягчающие, увлажняющие, регенерирующие и антиоксидантные компоненты. Это могут быть кремы, лосьоны, мази, заменители мыла или шампуни.

Одними из таких средств являются крем, мазь, пена-спрей, имеющие в своем составе декспантенол, метаболизирующийся в организме в пантотеновую кислоту, которая является составной частью коэнзима А и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, в синтезе ацетилхолина, глюкокортикостероидов, порфиринов. Пантотеновая кислота оказывает стимулирующее действие на регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Повышение потребности в пантотеновой кислоте наблюдается при повреждении покрова или тканей, а ее недостаток можно восполнить местным применением средства. Его гидратирующий эффект взаимосвязан с его способностью восстанавливать эпидермальный барьер, что, в свою очередь, оказывает регенерирующее, метаболическое и противовоспалительное действие, питает и смягчает кожу. Оптимальная молекулярная масса, гидрофильность и низкая полярность делают возможным его проникновение во все слои кожи. Вспомогательные вещества улучшают свойства крема. Крем может применяться при любых изменениях кожи, включая физиологические и пограничные состояния, специфические и неспецифические дерматозы. Выбор ЛС и его форм осуществляется индивидуально с учетом предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, сезона, климатических условий (Шперлинг Н.В., 2022).

Пантотеновая кислота, входящая в состав комплекса витаминов группы В (витамин В<sub>5</sub>), была открыта в 1931 г. Роджером Дж. Уильямсом (1893–1988) во время его исследований микробных факторов роста. Название «пантотеновая кислота» указывает на ее широкое распространение в природе и было дано этому веществу в 1933 г. В следующем году было показано, что она оказывает выраженное стимулирующее действие на пролиферацию клеток дрожжей, что в итоге привело к разработке стабильного спиртового аналога пантотеновой кислоты – декспантенола – первого препарата для местного применения. На начальных этапах его изучения было установлено, что декспантенол обладает двойным действием – увлажняющим с барьерными свойствами и ранозаживляющим. Однако несмотря на свой «солидный» возраст, механизм действия декспантенола до недавнего времени оставался неизвестным. И лишь внедрение новых технологий позволило пролить свет на механизм действия декспантенола на молекулярном уровне.

Научными исследованиями последних лет показано, что декспантенол увеличивает подвижность молекулярных компонентов рогового слоя, которые важны для барьерной функции, и модулирует экспрессию генов, важных для заживления ран. Анализы экспрессии генов показали, что местное применение декспантенола было связано с более, чем 1,5-кратной активацией различных генов, участвующих в заживлении ран, таких как ген *CXCL10*, гены семейства белков муцина и ген белка-ответчика рецептора ретиноевой кислоты 1 (*RARRES1*) (Schmitt L. et al., 2019). Недавно установлено, что декспантенол проявляет активность во всех трех фазах заживления ран (воспаление, пролиферация и ремоделирование) (Вагон J.M., 2020). Положительный эффект декспантенола на заживление ран является результатом повышенной пролиферации фибробластов и ускоренной эпителизации. Увлажняющее действие связано с гигроскопическими свойствами декспантенола и его способностью удерживать влагу. Увлажнители создают среду, которая способствует физиологическим процессам (например, функционированию ферментов), необходимым для восстановления и поддержания барьерной функции кожи, что происходит за счет усиления эпидермальной дифференцировки и синтеза липидов (Gorski J.,

2020). Он также продемонстрировал противовоспалительное действие и торможение образования бактериальных биоопленок (Helaly G.F., 2011).

В многоцентровом исследовании у 483 пациентов, имевших атопический дерматит (41,8 %), ихтиоз (19,7 %), псориаз (9,3 %) или контактный дерматит (9,3 %), выраженность всех симптомов значительно уменьшилась в течение 3–4 нед под влиянием крема, содержащего декспантенол, – более чем на 80 %, а в случаях сухости кожи и шелушения – более 90 %. Результаты лечения 90 % пациентов оценили как хорошие или очень хорошие (Ebner F., 2012).

## 6.2.4. Гигиена женщин во время менструации

Современная литература указывает на то, что менструальный цикл связан с БВ, и что БВ чаще встречается в первую неделю менструального цикла (Coudray M.S., 2020). Bautista C.T. с соавт. (2016) также сообщили о положительной связи между БВ, менструацией и используемыми гигиеническими средствами. Например, использование тампонов из синтетических материалов по сравнению с изготовленными из хлопка, а также любуемых тампонов по сравнению с прокладками являются факторами риска БВ.

### Практика гигиены во время менструации

Результаты, объединенные из нескольких опросов в США, показали, что используют тампоны 50–86 % женщин, прокладки – 62–73 % (Scranton A., 2013).

В проспективном перекрестном обсервационном исследовании были изучены практики в отношении средств гигиены во время менструаций на основе опроса 1153 французских женщин, самостоятельно заполнивших анкеты. Результаты показали, что одноразовые гигиенические прокладки предпочитали 81 % респондентов, тампоны – 46 %, менструальные чаши – 4 %. Только 14 % обсуждали этот вопрос с медицинским работником, и 91,2 % хотели получить дополнительную информацию (Parent C., 2022).

Сообщений об использовании гигиенических средств для гигиены вульвы во время менструации в зарубежных публикациях не найдено.

Среди российских женщин этот вопрос изучили Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н. (2022) путем опроса с помощью анкеты 1007 женщин в возрасте 18–69 лет, обратившихся за медицинской помощью в многопрофильные клиники в разных регионах страны. В дни менструаций женщины предпочитали пользоваться прокладками (91 %), тампонами (47 %), тампонами в сочетании с обычными или ежедневными прокладками (в том числе «дышащими») (68 %), а также менструальными чашами (2,5 %), что совпадает с результатами выше приведенного исследования. В эти же дни для очищения наружных половых органов некоторые женщины применяли увлажняющие средства (9 %), средства с МК (4 %), гель для интимной гигиены с активированной глицирризиновой кислотой (2 %), лактобактериями (2 %), антисептики, гель с бактериофагами, растительными экстрактами, пудрой для интимной зоны (менее 0,1 %).

Chen Y. с соавт. (2017) на основе анализа публикаций показали, что женщины, которые использовали негигиеничные методы во время менструации (что-либо, кроме гигиенических прокладок) в 1,3 раза чаще имели аномальные выделения из влагалища; у женщин, использовавших пену для ванн, вероятность развития БВ была в 2 раза выше, чем у женщин, которые не использовали этот продукт; БВ в 3 раза чаще встречался у женщин, использующих антисептические средства в области вульвы или во влагалище и в 6 раз чаще встречается у тех, кто применял средства для спринцевания. Показано, что использование продуктов для мытья с агрессивными поверхностно-активными веществами может повреждать кожу, воздействовать на местную флору и привести к сухости кожи и зуду вульвы; некоторые вагинальные продукты могут быть вредными для *Lactobacillus* и изменять иммунную среду влагалища.

Во время менструации для устранения запаха женщины предпочитают использовать освежающие средства гигиены (спреи, порошки, салфетки), причем ароматизированные продукты чаще использовали женщины в возрастной группе 35–44 лет (64,3 %) и со средним образованием (71,0 %) (Zota A.R., 2023).

### Результаты научных исследований

Обзор 15 статей за последние 10 лет показал, что некоторые прокладки и тампоны содержат измеримые уровни ряда химических веществ, потенциально нарушающих работу эндокринной системы, включая фталаты, фенолы и парабены. Это отражает возможность влияния на репродуктивное здоровье женщин и определяет необходимость тестирования их на безопасность перед выводом на рынок (Marroquin J., 2023).

В исследовании Bahram A. с соавт. (2009) показана значительная корреляция между менструальной/индивидуальной гигиеной и БВ, а также тем, что использование жидкого мыла с МК и лактосывороткой (pH ~4) для очищения вульвы может помочь предотвратить рецидив БВ после приема АБ.

Синдром токсического шока остается одним из наиболее известных последствий воздействия средств женской гигиены на здоровье. Случаи синдрома токсического шока, которые могут быть смертельными, резко возросли примерно в то же время, когда производители начали использовать четыре синтетических продукта в тампонах с высокой впитывающей способностью. Сегодня единственным синтетическим материалом, разрешенным в тампонах, является вискоза, которую часто смешивают с хлопком (Nicole W., 2014).

Диоксины представляют собой еще одну проблему для некоторых потребителей. Эти химические вещества иногда присутствуют в следовых количествах в тампонах и прокладках как побочный продукт отбеливания хлопка и древесной массы. В предупреждении для пациентов FDA риск побочных эффектов от диоксинов в тампонах описывается как «незначительный». Однако ни в одном исследовании не было подтверждено распространение диоксинов из тампонов *in vivo*. Но даже незначительное воздействие диоксинов может накапливаться в организме с потенциальным кумулятивным эффектом (Nicole W., 2014).

### Советы по безопасному использованию тампонов (FDA, 2020):

1. Следуйте всем указаниям производителя. Даже если вы раньше пользовались тампонами, прочтите инструкцию на упаковке.
2. Мойте руки до и после использования тампона. Это поможет уменьшить распространение бактерий.
3. Используйте тампоны только во время менструации. Тампоны не предназначены для использования в любое другое время или по какой-либо другой причине.
4. Меняйте каждый тампон каждые 4–8 ч. Никогда не носите один тампон более 8 ч за один раз.
5. Используйте тампон с минимальной впитывающей способностью. Если вы можете носить один тампон до 8 ч, не меняя его, возможно, впитывающая способность слишком высока.
6. Обратитесь к своему врачу, если у вас есть боль, лихорадка или другие необычные симптомы. Если вы испытываете дискомфорт, боль или другие неожиданные симптомы, такие как необычные выделения при попытке вставить или носить тампон, или если у вас возникла аллергическая реакция, прекратите использование тампонов и обратитесь к врачу.
7. Знайте признаки синдрома токсического шока и способы снижения риска. Симптомы и признаки синдрома токсического шока могут включать внезапное повышение температуры (38,9 °C или выше), рвоту, диарею, обморок или головокружение, сыпь, похожую на солнечный ожог. Если у вас возникнут какие-либо из этих симптомов во время менструации, прекратите использование тампонов и немедленно обратитесь за медицинской помощью.

Рекомендаций по использованию средств интимной гигиены для очищения вульвы во время менструации не найдено.

### Средства для женской интимной гигиены во время менструации

Компания Kimberly-Clark в 1921 г., после окончания Первой мировой войны, когда решала вопрос сбыта избытка крепированной бумаги, которую производила во время войны как более дешевый и гигроскопичный перевязочный материал, впервые предприняла успешную попытку промышленного выпуска и реализации женских гигиенических прокладок. Свою прокладку компания назвала Cotex (от англ. *cotton* – хлопок, хлопчатобумажный, *texture* – текстура), и это изделие, продвигаемое рекламной компанией, набрало популярность. В 1933 г. был запатентован тампон из ваты, называвшийся Тампрах, а в 1937 г. Леоной Чалмерс – менструальная

чашечка. С 1960-х годов с развитием химической промышленности начали вводить в состав прокладок полимерные материалы. Первые самоклеящиеся прокладки появились только в 1970-х годах.

Гигиенические средства современного типа появились на российском рынке только в начале 90-х годов, т. е. относительно недавно, и в настоящее время почти 60 % российских женщин регулярно используют современные средства личной гигиены.

В России доступны для потребителей женские гигиенические прокладки и тампоны зарубежных производителей компании Procter & Gamble (США; бренды Tampax, Always, Whisper, Naturella), Celltex (Словакия; бренд Ola!), SCA Hygiene Product (Швеция; бренд Libresse), Bella-TZMO (Польша; бренд Bella), Kimberly-Clark (США; бренд Kotex), Johnson & Johnson (США; бренд Carefree). При этом покупают российские женщины чаще марки Naturella и Libresse: среди опрошенных за последние 3 мес ими пользовались 29,4 и 23,9 % потребительниц соответственно. Среди отечественных марок: ООО «Гигиена-Сервис» (ТМ Натали), АО «Фирма «Гигиена» (ТМ Милана), компания «Си Айр-лайд» (ТМ Bliss), ООО «Хайджин технолджиз». Продукцию российских производителей покупают порядка 10 % потребителей.

При выборе продукции 60 % покупательниц всех возрастных категорий на 1-е место ставят качество. Но около 20 % покупательниц вынуждены приобретать продукцию низкой ценовой категории.

Гигиеническая обычная и ежедневная прокладки конструктивно состоят из тех же слоев и выполняют схожие функции, но используются они для разных целей, поэтому меняются форма, размеры и толщина изделий. Следует отметить, что обычные прокладки выполнены с достаточно широкой клеевой основой, так как их емкость рассчитана на большой объем жидкости. Ежедневные же, наоборот, сделаны как можно легче, чтобы в течение дня женщина и не замечала их. Кроме того, их нельзя использовать во время сна в отличие от обычных, которые рассчитаны на круглосуточное ношение. Производят также специальные ночные прокладки для защиты в положении лежа.

Многие современные производители стремятся к максимальной безопасности своих изделий, а также их надежности и комфортности в использовании. Как правило, прокладки состоят из нескольких слоев:

- поверхность изготавливается из волоконного материала (полипропилена, полиэтилена, полиэфира, вискозы);
- распределительная прослойка – пористый материал из синтетического или древесного волокна;
- абсорбирующий слой – в изготовлении ежедневных и гигиенических прокладок применяется комбинация целлюлозы и суперабсорбентов;
- клейкий слой (полимеры, синтетические смолы);
- подложка (обычно применяется полиэтиленовая пленка или волокнистый материал).

Отдельные ежедневные прокладки дополняются ароматизаторами. Для подчеркивания формы и функций предметов гигиены на них с помощью чернил могут наноситься различные принты.

Эксперты Роскачества исследовали 30 средств для женской гигиены на безопасность и качество (табл. 6.1). Наряду с прочими тестировались такие показатели, как:

- время впитывания (важный показатель, если выделения обильные);
- впитываемость (должна быть не ниже 70 г – это среднестатистическая норма ежедневных выделений женщины во время критических дней);
- обратная сорбция (или способность удерживать влагу внутри; обратно должно выделяться не более 10 % жидкости, иначе женщине будет некомфортно и белье может испачкаться).

Предпочтительнее использовать прокладки из натуральных материалов без красителей и ароматизаторов (особенно, если кожа склонна к аллергическим реакциям).

Замена прокладок должна быть не реже, чем через 5–6 ч. Даже если прокладки меняются регулярно, смена нижнего белья должна быть ежедневной процедурой.

Женские гигиенические прокладки (для «критических» дней) классифицируют следующим образом.

По типу абсорбирующего материала:

- классические «толстые» с впитывающим слоем из целлюлозы распушенной;
- ультратонкие с впитывающим слоем из целлюлозы распушенной + суперабсорбент или нетканый целлюлозный материал *airlaid* + суперабсорбент;

Таблица 6.1. Особенности прокладок по показателям качества

Торговая марка	Способность впитывать, г	Обратная сорбция, %	Время впитывания, с	Скорость впитывания, см <sup>3</sup> /с
Секреты Лан	160	0,2	3,2	1,6
Натали	148	0,7	1	3,2
Bella	130	7,3	1	3,2
Ria	129	4,4	0,8	4
Faberlic	127	1,1	6,4	0,9
ЭКОномочка део	125	2	1	3,2
Ola	121	6,6	1	3,2
Winion	121	0,2	2,6	2,2
Bibi	119	4,5	1	3,2
365 дней	111	8,7	2,8	1,2
La Fresh	101	10,2	1,7	1,9
SPACE 7 Протекс	100	0,6	6,4	0,9
Naturella	93	1,3	5	0,64
Таис	92	0,7	3,9	0,9
Libresse	88	0,3	3	1,1
Organyc	87	58,4	3,7	0,9
Kotex	84	2,5	0,8	4
Fine Life	83	3,2	2,1	1,8
Natracare	82	49,5	3,2	3,2
Cherry dry	82	0,4	1,3	4,2
Secretday	79	18,3	1,7	1,9
Нефритовая свежесть	79	0,1	0,8	4
Normal Clinic	72	1	13,4	0,5
Humming Делайт	71	9,7	3	1
Каждый день	70	0,4	2,4	1,3
Милана	61	37	16,5	0,3
Bliss	57	50	3,5	1,8
Always	56	4,4	2,6	1,2
Я-няня	56	2,1	3,4	1,5
Mis	56	39	4,2	0,8
Clever	51	15,3	1	3,2

Источник: <https://rskrf.ru/tips/>.

По типу верхнего слоя:

- с верхним слоем из дышащего нетканого материала («софт»);
- с верхним слоем из перфорированной полиэтиленовой пленки («драйнет»).

Прокладки разной толщины: ультратонкие, тонкие, толстые и экстра-толстые используются в зависимости от обильности кровотечения, прокладки разного размера – в зависимости от времени суток (более длинные и более широкие – ночью). «Крылышки» в середине длинных сторон улучшают крепление прокладки к трусам.

В акушерстве и гинекологии используются специальные послеродовые прокладки для абсорбции крови, околоплодных вод и кровянистых выделений после родов.

### Ключевые положения и практические рекомендации

1. Профилактика БВ включает устранение факторов риска, диету, применение пробиотиков и соблюдение правил личной гигиены.
2. Средства для ежедневной личной гигиены на основе МК безопасны и хорошо переносятся, поддерживают оптимальное состояние pH среды и нормальную микрофлору влагалища.
3. Лубриканты повышают комфортность полового акта, особенно у женщин с гипоэстрогенией. Выбор лубрикантов основывается на осмоляльности смазки на уровне  $<1200$  мОсм/л, концентрации глицерина не более 9,9 % массовой доли, концентрации пропиленгликоля (или смеси гликолей) не более 8,3 % и pH с учетом локализации применения.
4. Во время лечения БВ и других инфекций дополнительное использование средств личной гигиены может способствовать сокращению сроков излечения и увеличению продолжительности ремиссии.
5. Увлажняющие гели статистически значимо уменьшают сухость, зуд, жжение, диспареунию, петехиальные кровотечения и сравнимы по эффективности с вагинальными эстрогенами при раннем начале ВВА, рекомендуются в качестве средств 1-й линии при легких формах генито-уринарного менопаузального синдрома.
6. Депиляция/эпиляция интимной зоны широко распространена, но сопряжена с рядом осложнений, что требует применения особых средств ухода за кожей после проведения процедуры.
7. Во время менструации необходимо соблюдать рекомендации по безопасному использованию средств личной гигиены.

---

## Перспективы дальнейших исследований

Противоречия в научной литературе подчеркивают тот факт, что сведений об этиологии и патогенезе БВ, рецидивирующем БВ и персистирующем БВ все еще недостаточно. Истинный возбудитель заболевания не идентифицирован. Необходимы дальнейшие исследования для определения потенциальных предикторов, которые могут определить: является ли БВ заболеванием, передаваемым половым путем или заболеванием, зависимым от полового поведения. Для того чтобы лучше понять взаимосвязь между половыми коррелятами и БВ, следует внедрить усовершенствованные аналитические методы, такие как моделирование структурными уравнениями или модели Маркова с несколькими состояниями.

В дополнение к существующей литературе будущие исследования должны изучить предикторы и прогностические индикаторы рецидивирующего и персистирующего БВ, различия во влагалищной микробиоте женщин с рецидивирующим и персистирующим БВ. Отмечается отсутствие стандартных определений рецидивирующего и персистирующего БВ. Это мешает научному сообществу сделать окончательные выводы относительно вариантов лечения этих очень распространенных состояний. Кроме того, следует пересмотреть действующие рекомендации по скринингу и лечению.

Гипотетически необходим метод диагностики для выявления различных бактериальных комбинаций, который позволит различить фенотипы БВ по клинической значимости, предоставит информацию об устойчивости к АБ и поможет подобрать персонализированную терапию. Что касается лечения, современное понимание патогенеза БВ вызывает повышенный интерес к средствам, разрушающим биопленки. Будущие исследования могут быть сосредоточены на вмешательствах, которые изменяют или блокируют синергетические отношения между ключевыми бактериями, связанными с БВ.

---

## Заключение

Несмотря на значительный опыт клинических наблюдений и научных изысканий по диагностике и лечению БВ, данная проблема является далеко неразрешенной для практического здравоохранения. Кажущаяся простота проблемы, понятная для практикующих докторов, ставит иногда в тупик не только молодых врачей, но и специалистов, имеющих большой опыт в лечении данной категории больных.

Значительный негативный след оставляет устаревшее понимание этиологии и патогенеза БВ. Скорее всего, надо принимать во внимание, что данное состояние является проявлением системного дисбиоза организма, а не патологией влагалища.

Назначение АБ при лечении дисбиотических и воспалительных процессов урогенитального тракта с точки зрения их влияния на резидентный компонент микробиоты может иметь два различных аспекта. С одной стороны, необходимо минимизировать влияние АБ на нормофлору, в частности на микробиоту влагалища, и с этой точки зрения благоприятным моментом может служить устойчивость «полезной» микрофлоры к применяемому АБ. С другой стороны, нормофлора при длительных и частых курсах АБТ может приобретать определенные механизмы устойчивости к АБ и в дальнейшем передавать гены устойчивости патогенным представителям транзитной микрофлоры.

Учебное пособие будет полезно для обучающихся по программе подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «акушерство и гинекология» и врачей-акушеров-гинекологов, а также дерматовенерологов и врачей общей практики – слушателей курсов повышения квалификации.

---

# Тестовые задания

## Выберите один правильный ответ

1. Бактериальный вагиноз, вагинальный дисбиоз, гарднереллёз – это разные заболевания?
  - 1) да
  - 2) нет
2. Бактериальный вагиноз передается половым путем, и надо обязательно лечить партнера
  - 1) да
  - 2) нет
3. Бактериальный вагиноз может привести к воспалительным заболеваниям, бесплодию, невынашиванию беременности, к внутриутробному инфицированию плода
  - 1) да
  - 2) нет
4. Какое значение влагалищного pH физиологически оптимально для женщины детородного возраста?
  - 1) pH 4
  - 2) pH 3
  - 3) pH 7
5. Бактериальный вагиноз – это...
  - 1) нарушение микрофлоры влагалища
  - 2) нарушение менструального цикла
  - 3) нарушение биологического ритма
6. В составе нормальной микрофлоры влагалища преобладает:
  - 1) кишечная палочка
  - 2) лактобактерии
  - 3) анаэробы
  - 4) коринебактерии
7. Какова основная причина бактериального вагиноза?
  - 1) гормональный дисбаланс
  - 2) беременность
  - 3) спринцевание
  - 4) применение антибиотиков широкого спектра действия
8. Каковы основные симптомы бактериального вагиноза?
  - 1) сильная головная боль, тошнота, слабость
  - 2) жжение и зуд в интимной зоне
  - 3) покраснение и зуд в подмышках
  - 4) избыточные выделения, неприятный запах из влагалища
9. Бактериальный вагиноз часто обнаруживают у женщин, которые:
  - 1) старшего возраста (60–70 лет)
  - 2) страдают заболеваниями кишечника
  - 3) страдают головной болью
  - 4) принимают антибиотики
10. Микробиота человека – это...
  - 1) возбудители сальмонеллеза и дизентерии
  - 2) эктопаразиты человека (клещи, блохи, вши)
  - 3) полезные бактерии, заселяющие различные органы и ткани (кишечник, влагалище, верхние дыхательные пути, кожу)

11. Что из перечисленного не вызывает дисбиоз влагалища?
  - 1) прием antimикробных средств
  - 2) смена климата и воды
  - 3) прием молочнокислых продуктов
12. Для чего необходима молочная кислота в составе влагалищной жидкости?
  - 1) для создания pH, комфортного для слизистой оболочки;
  - 2) в ней содержатся щелочные соединения
  - 3) для нейтрализации грибов
13. Наиболее часто для диагностики дисбиоза влагалища применяют:
  - 1) pH-метрию
  - 2) микроскопию нативного материала
  - 3) микроскопию мазка, окрашенного по Граму
  - 4) определение аминного запаха
14. Какой метод исследования принят за «золотой стандарт» диагностики бактериального вагиноза?
  - 1) Bed side диагностика (у постели больного)
  - 2) микроскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму
  - 3) ПЦР
  - 4) культуральный
15. Для этиотропного лечения бактериального вагиноза не применяют:
  - 1) антибиотики
  - 2) антисептики
  - 3) пробиотики
16. Назовите препарат первой линии при лечении бактериального вагиноза
  - 1) метронидазол
  - 2) аскорбиновая кислота
17. Назовите группы антибактериальных препаратов, эффективные при лечении бактериального вагиноза
  - 1) макролиды
  - 2) фторхинолоны
  - 3) цефалоспорины
  - 4) линкозамиды
18. Назовите группы антисептиков, применяемых при лечении бактериального вагиноза
  - 1) хлоргексидин
  - 2) повидон-йод
  - 3) деквалиния хлорид
  - 4) все перечисленное
19. Когда применяют пробиотики?
  - 1) при головной боли
  - 2) при сухом кашле
  - 3) при дисбиотических нарушениях
20. Укажите показания для использования пробиотиков, содержащих *Lactobacillus reuteri RC-14* и *Lactobacillus rhamnosus GR-1*
  - 1) бактериальный вагиноз
  - 2) кандидозный вагинит
  - 3) острый фарингит
  - 4) восстановление микрофлоры влагалища после антибиотикотерапии.

**Эталонные ответы к тестовым заданиям**

- 1 – 1; 2 – 1; 3 – 4; 4 – 4; 5 – 3; 6 – 3; 7 – 1; 8 – 3; 9 – 1; 10 – 2; 11 – 5; 12 – 2; 13 – 1; 14 – 1; 15 – 3; 16 – 2; 17 – 1; 18 – 2; 19 – 4; 20 – 4.

# Ситуационные задачи

## **Задание**

Обосновать клинический диагноз.  
Определить методы исследования.  
Назначить необходимый объем терапии.

### ***Ситуационная задача № 1***

В центр планирования семьи обратилась молодая женщина с желанием пройти прегравидарную подготовку. Жалобы предъявляет на повышенное количество выделений из влагалища, без запаха. Менструальная функция не нарушена. Последние месячные были 2 нед назад. Беременностей не было. Замужем, половых партнеров до брака – 3 мужчины. Контрацепция препаратами КОК.

В анамнезе: хронический эндоцервицит, хронический сальпингоофорит, функциональные заболевания ЖКТ, хронический тонзиллит.

Объективно: наружные половые органы развиты правильно, влагалище нерожавшей, складчатость выражена, слизистая оболочка незначительно гиперемирована, шейка матки без патологических изменений, выделения обильные слизистые. Матка без особенностей, придатки в виде плотноватых тяжей, ограниченно подвижны, чувствительны при пальпации. Клинические анализы крови в норме. Общий анализ мочи – бакт.+. Вагинальный мазок – лейкоциты 8–10 в поле зрения, микрофлора скудная, кокки и палочки, внутриклеточно расположенные диплококки и трихомонады не обнаружены.

### ***Ситуационная задача № 2***

В женскую консультацию обратилась женщина 29 лет с жалобами на дискомфорт во влагалище, обильные бели с неприятным запахом, возникшие после перенесенного обструктивного бронхита один месяц назад. По поводу бронхита проводили комплексную терапию с использованием двух АБ широкого спектра действия в условиях стационара. Ранее такие патологические вагинальные выделения пациентку не беспокоили. Менструальная функция – без нарушений. Последние месячные были 5 дней назад. Беременностей – 3. Первая и вторая беременности завершились нормальными срочными родами, третья беременность – неразвивающаяся в сроке 6 нед, инструментальное опорожнение матки. Объективно: наружные половые органы развиты правильно, влагалище рожавшей, складчатость выражена, слизистая оболочка гиперемирована, шейка матки без патологических изменений, выделения обильные, слизистые с запахом «тухлой рыбы». Матка без особенностей, придатки мягкие, безболезненны при пальпации. Обследование по критериям Амселя – результат положительный.

Клинические анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме. Результат микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму: лейкоциты 20–30 в поле зрения, микрофлора умеренная, лактобактерии, обнаружены «ключевые» клетки, внутриклеточно расположенные диплококки и трихомонады не обнаружены.

### ***Ситуационная задача № 3***

В женскую консультацию обратилась женщина 27 лет с жалобами на обильные бели с неприятным запахом, возникающие периодически, особенно после перенесенных ОРЗ. Три месяца назад проходила обследование и лечение по поводу бактериального вагиноза. Результат – выздоровление, подтвержденное микроскопически. Менструальная функция – без нарушений. Последние месячные были 8 дней назад. Беременностей – 1, завершившаяся самопроизвольным абортom в сроке 8 нед.

Объективно: наружные половые органы развиты правильно, влагалище рожавшей, складчатость выражена, слизистая оболочка гиперемирована, шейка матки без патологических изменений, выделения обильные, слизистые, с запахом «тухлой рыбы». Матка без особенностей, придатки мягкие, безболезненны при пальпации. Обследование по критериям Амселя – результат положительный. Клинические анализы крови, мочи, биохимические показатели – в норме. Результат микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму: лей-

коциты 12–15 в поле зрения, грамвариабельная полиморфная бактериальная флора, обнаружены «ключевые» клетки, внутриклеточно расположенные диплококки и трихомонады не обнаружены.

#### **Ситуационная задача № 4**

В женскую консультацию обратилась девушка 22 лет с жалобами на обильные бели с неприятным запахом, зуд и жжение в области половых органов. Ухудшение состояние отмечает после незащищенного полового контакта с новым половым партнером. Менструальная функция – без нарушений. Последние месячные были неделю назад. Беременностей не было. Не замужем, с контрацептивной целью принимает КОК.

Объективно: наружные половые органы развиты правильно, влагалище не рожавшей, складчатость выражена, слизистая оболочка гиперемирована, шейка матки без патологических изменений, выделения обильные, слизистые, с запахом «тухлой рыбы». Матка без особенностей, придатки мягкие, безболезненны при пальпации. Обследование по критериям Амсея – результат положительный.

Клинические анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме. Результат микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму: лейкоциты 20–30 в поле зрения, эпителий в большом количестве, грамвариабельная полиморфная бактериальная флора, нити псевдомицелия дрожжеподобных грибов, внутриклеточно расположенные диплококки и трихомонады не обнаружены.

#### **Ситуационная задача № 5**

В женскую консультацию обратилась беременная для планового осмотра. Жалоб не предъявляет. Беременность – 1, желанная, на момент осмотра в сроке 28 нед. Клинические анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме. Результат микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму: лейкоциты 7–8, эпителий плоский 6–7, лактобактерии и кокковая флора в умеренном количестве.

### **Эталоны ответов к ситуационным задачам**

#### **Задача 1**

Предварительный диагноз: N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы; N70 Сальпингит и оофорит (хроническая форма, ремиссия).

Обследование по критериям Амсея; ПЦР в реальном времени (Фемофлор® Скрин) для исключения ИППП и оценки условно-патогенной микрофлоры количественным методом.

Лечение – по результатам лабораторного обследования.

#### **Задача 2**

Диагноз: T76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы (бактериальный вагиноз).

ПЦР в реальном времени (Фемофлор-16<sup>®</sup>) для оценки условно-патогенной микрофлоры количественным методом и наличия грибов.

Лечение – метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг по 1 свече 1 раз в день на ночь в течение 7 дней. Контроль через 14 дней после лечения. При необходимости (в зависимости от полученных результатов теста Фемофлор-16<sup>®</sup>) провести коррекцию лечения.

#### **Задача 3**

Диагноз: T76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы (бактериальный вагиноз, рецидивирующее течение).

ПЦР в реальном времени (Фемофлор® Скрин) для исключения ИППП, оценки условно-патогенной микрофлоры количественным методом.

Лечение – метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг по 1 свече 1 раз в день на ночь в течение 7 дней. Контроль через 14 дней после лечения. Одновременно с началом АБТ прием пробиотика, содержащего *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*, по 1 желатиновой капсуле 1 раз в день внутрь в течение 30 дней. При необходимости (в зависимости от полученных результатов теста Фемофлор-16<sup>®</sup>) провести коррекцию лечения.

#### **Задача 4**

Диагноз: N76.0 Острый вагинит (сочетанной этиологии – аэробно-анаэробный, кандидозный?).

ПЦР в реальном времени (Фемофлор<sup>®</sup>Скрин) для исключения ИППП, оценки условно-патогенной микрофлоры и грибов количественным методом.

Лечение – повидон-йод, суппозитории по 1 свече 2 раза в день утром и на ночь в течение 7 дней. Контроль через 14 дней после лечения. При необходимости (в зависимости от полученных результатов теста Фемофлор<sup>®</sup>Скрин) провести корректировку лечения.

#### **Задача 5**

Диагноз: Беременность 28 нед. Физиологическое течение.

В соответствие с планом диспансерного наблюдения.

Лечение не требуется.

# Список литературы

## Рекомендуемая литература

### Основная

1. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2023 update to 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2023;34(10):745.
2. Swidsinski S., Moll W.M., Swidsinski A. bacterial vaginosis-vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis. *Dtsch Arztebl Int* 2023;120(20):347–54.
3. Дикке Г.Б., А.А. Суханов, В.В. Остроменский. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2021;3:245–57.
4. Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз». Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Утв. 18.04.2022, приказ 5/205 КР. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ (протокол № 20 от 18.03.2022), 2022. 26 с.

### Дополнительная

1. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология* 2019;2:135–42.
2. Гомберг М.А. Диагностика и лечение рецидивирующих вагинальных выделений некандидозного происхождения у женщин. *Акушерство и гинекология* 2018;5:138–42.
3. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Профилактика преждевременных родов у пациенток с бактериальным вагинозом с использованием комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов. *Акушерство и гинекология* 2024;5.
4. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. *Доктор.ру. Гинекология* 2019;4(159):40–4.
5. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы. *Вестник дерматологии и венерологии* 2022;98(1):13–8.
6. Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А. Бактериальный вагиноз (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* 2021;1:14–21.

## Использованная литература

1. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология* 2019;21(1):28–32.
2. Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Мгерян А.Н., Давлетханова Э.Р. Активированная глицирризиновая кислота в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Медицинский совет* 2017;13:128–32.
3. Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффекты *in vitro*. Автореф. . . . канд. мед. наук, 14.00.36 – Аллергология и иммунология. 2005. 24 с.
4. Айсаева Б., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. Эффективность коррекции цитокинового компонента локального иммунитета в лечении рецидивирующего БВ, ассоциированного с герпетической инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2021;20(4):29–37.
5. Айсаева Б.М., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. и др. Эпидемиологические аспекты бактериального вагиноза в Республике Дагестан. *Медицинский алфавит* 2022;4:40–3.
6. Аминоводова И.П., Посисеева Л.В. Оптимизация лечения вирусных заболеваний гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2015;15(6):104–8.
7. Андреева О.В., Левкович М.А. Эффективность местного применения препарата Мирамистин® в лечении неспецифического вульвовагинита у часто болеющих девочек. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология* 2016;31:14–20.
8. Аполихина И.А., Бычкова А.Е., Малышкина Д.А. Результаты исследования эффективности препарата на основе бензидамина при вульвовагините и бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология* 2020;2:178–82.
9. Аполихина И.А., Гушин А.Е., Эфендиева З.Н., Тюленев Ю.А. Возможности антимикробной терапии заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей: результаты многоцентровой наблюдательной программы «ПРОСПЕКТ». *Акушерство и гинекология* 2021;12:168–76 (в).
10. Аполихина И.А., Рахматулина М.Р., Припутневич Т.В. и др. Систематический обзор эффективности и безопасности применения нифуратела у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей. *Акушерство и гинекология* 2023;11:48–58.
11. Аполихина И.А., Саидова А.С., Куликов И.А., Баранов И.И. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. *Акушерство и гинекология*. 2020;7:142–50 (б).
12. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. *Consilium Medicum* 2008;10(8):86–92.

13. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В. ГенитоурINARYный или урогенитальный синдром возможности длительной терапии. Медицинский совет 2016;12:89–101.
14. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Титченко Ю.П., Будыкина Т.С. Результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем вагинальных капсул Триожиналь для лечения вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. Медицинский алфавит.2019;4(33):38–43.
15. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки у беременных женщин. Факторы риска социального статуса, репродуктивного и контрацептивного поведения. Гинекология 2020; 22(6):74–9.
16. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. Акушерство и гинекология 2018;9:55–60.
17. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. Акушерство и гинекология 2019;2:135–42.
18. Богомазова И.М., Белоусова В.С., Максимов М.Л. Эффективность использования препарата Бетадин® при бактериальном вагинозе. РМЖ 2014;19:1390.
19. Боровиков И.О., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Булгакова В.П. Место активированной глицирризиновой кислоты в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Медицинский совет 2017;2:116–20.
20. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Ненашева О.Ю. и др. Оценка инфицированности высококанцерогенными типами вируса папилломы человека по данным скрининга. Акушерство и гинекология 2021;10:112–7.
21. ВОЗ. Как распознавать продвижение лекарств и как к нему относиться: практическое руководство. Совместный проект Всемирной организации здравоохранения и Международной программы действий для здравоохранения. Под ред. Б. Минтзес, Ди Манджин, Л. Хэйес, 2009. 189 с.
22. Ворошилина Е.С., Донников А.Е., Плотко Е.Э. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? Акушерство и гинекология 2011;(1):57–65 (в).
23. Ворошилина Е.С., Землина Н.С., Гитман Т.А. Сравнительная эффективность способов получения биоматериала для диагностики цервиковагинального микробиоценоза. Women's Clinic 2020;1:86–95.
24. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения. Вестник РГМУ 2017;2:42–6.
25. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Тумбинская Л.В., Гончарова Е.В. Видовой состав вагинальных лактобактерий у женщин репродуктивного возраста с дисбиозом влагалища. Уральский медицинский журнал 2011;91(13):75–8 (а).
26. Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Хайтин Л.В. и др. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Вестник РГМУ 2017;2:47–51 (а).
27. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР-изменения и коррекция во время беременности. Уральский медицинский журнал 2010;68(3):103–7.
28. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., Плотко Е.Э. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ. Уральский медицинский журнал 2011;91(13):70–4 (б).
29. Гагагаева З.М., Дикке Г.Б., Узденова З.Х. и др. Организационные и экономические аспекты оптимизации программы скрининга рака шейки матки в Республике Ингушетия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(1):151–7.
30. Гомберг М.А. Диагностика и лечение рецидивирующих вагинальных выделений некандиозного происхождения у женщин. Акушерство и гинекология 2018;5:138–42.
31. Гомберг М.А. Современные возможности терапии бактериального вагиноза. Симпозиум в рамках Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 2016;2.
32. Гомберг М.А., Ким Д.Г., Гуцин А.Е. Клинические особенности негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнерш. Клиническая дерматология и венерология 2020;19(6):836–45.
33. Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(1):90–102.
34. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетраушвили Н.К. Систематический обзор экспериментальных и клинических исследований по фармакологии глицирризина и его производных. Акушерство и гинекология 2022;4:34–46.
35. Дикке Г.Б., Остроменский В.В., Кучерявая Ю.Г. Модуляция иммунного ответа азосимиера бромидом при аэробном вагините. Акушерство, гинекология и репродукция 2021;6:669–84.
36. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. РМЖ «Мать и дитя» 2019;2(4):307–13.
37. Дикке Г.Б. Кандидозный вульвовагинит: современные особенности течения и обоснование выбора средств лечения. Women's Clinic 2020;1:126–35.
38. Дикке Г.Б. Недостаточность мышц тазового дна и нарушение микробиоценоза влагалища: результаты комплексного лечения. Акушерство и гинекология 2019;4:124–30 (а).
39. Дикке Г.Б. Новая лекарственная форма препарата мирамистин для лечения вульвовагинальных инфекций. Женская клиника 2023;5:20–6.
40. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Акушерство и гинекология 2017;6:151–8.
41. Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., Богдашевская О.В. Деэпиляция и эпиляция интимной зоны: косметический тренд и медицинский риск. Акушерство и гинекология 2022;7:121–30 (а).

42. Дикке Г.Б., Гурская Т.Ю., Прокофьева С.В. и др. Эффективность и безопасность вагинального эстриола в ультразвуковой дозе в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание III фазы. *Акушерство и гинекология* 2022;12:146–56.
43. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2021;3:245–57 (6).
44. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Способ прогнозирования рецидива бактериального вагиноза у женщин, инфицированных герпес-вирусами. Патент на изобретение № 2810428 от 27 декабря 2023 г. Опубликовано 27.12.2023 Бюл. № 36.
45. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2021;20(6):82–91 (а).
46. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). *Акушерство и гинекология*.2023;4:132–44.
47. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н. и др. Опыт применения аминодигидрофалазиндиона натрия в составе комплексной терапии диспластических процессов эпителия шейки матки на фоне острого специфического воспаления. *Медицинский совет* 2017;20:98–103.
48. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Сапрыкина О.А. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя* 2018;1(1):57–61.
49. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Роль лактобактерий в восстановлении нормальной микробиоты влагалища. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2021;2:126–32.
50. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Пробиотики в акушерской практике: эффективность и безопасность применения. *Гинекология* 2020;3:11–4.
51. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Романовская В.В. Снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза. Комплексное решение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2022;2:33–41.
52. Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А., Комагоров В.И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий. *Гинекология* 2021;3:214–21.
53. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные тенденции в терапии вульвовагинитов. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология* 2014;35:14–8.
54. Долгов Г.В., Остроменский В.В., Шмидт А.А. Роль восстановления биоценоза влагалища в комплексной терапии невынашивания беременности. *Военно-медицинский журнал* 2012;333(8):60–1.
55. Евсеев А.А., Пивоварова О.Ю. Комплексная терапия бактериального вагиноза. *Здоровье женщины* 2012;4(70):142–6.
56. Зиганшин А.М., Адигамова Г.С., Мудров В.А. Эффективность антибактериальной терапии урогенитального трихомониаза у женщин. В кн.: *Рациональная фармакотерапия в урологии*. 2020. С. 44–5.
57. Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш. и др. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. *Гинекология* 2023;25(1):17–21.
58. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология* 2019;21(3):30–4.
59. Зиганшин А.М., Нуртдинова И.Г., Кулавский В.А. Факторы риска опущения и выпадения внутренних половых органов, элонгации шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2019;19(6):31–6 (а).
60. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология* 2012;13(3):86–90.
61. Инструкция по медицинскому применению биологически активной добавки вагилак (vagilac), капсулы 230 мг. № государственной регистрации: КЗ 16.01.78.003.Е.001538.08.14 от 06.08.2014. Энциклопедия РПС. <https://www.rfsnet.ru/>
62. Календжян А.С., Хамошина М.Б., Шеленина Л.И. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология* 2015;14(115):12–20.
63. Касян В.Н., Зайцев А.В., Перепанова Т.С. и др. Систематический обзор эффективности и безопасности нифуратела для пациентов с инфекцией нижних мочевыводящих путей. *Акушерство и гинекология* 2021;6:168–76.
64. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. СПб., 2001.
65. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология* 2017;5:32–8.
66. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология* 2010;6:123–9 (а).
67. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2010;10(5):33–9 (6).
68. Кириченко И.М. Использование препарата Мирамистин® при инфекционной патологии в гинекологии. *Обзор литературы. Медицинский алфавит* 2013;1(9):30–2.
69. Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н. и др. Вульвовагиниты и их коррекция у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в свете учения о патоморфозе. *Гинекология* 2021;23(2):177–83.
70. Кудинов С.В., Суховой Ю., Петров С.А. Эффективность коррекции дисбиоза влагалища пробиотиком вагилак перед радиохирургическим лечением у пациенток с эктопией шейки матки. *Журнал акушерства и женских болезней*.2011;6:35–9.
71. Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. *Акушерство и гинекология* 2018;5:143–9.
72. Кульчавена Е.В., Бреусов А.А. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. *Гинекология* 2020;22(4):17–21.
73. Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Александян А.А. и др. Консервативные подходы к коррекции постменопаузальных урогенитальных расстройств. *Акушерство и гинекология* 2015;11:105–9.
74. Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет* 2020;(13):148–54.

75. Лисовская Е.В., Хилькевич Е.В. Современные тенденции лечения бактериального вагиноза. Медицинский совет 2018;7:106–12.
76. Логутова Л.С., Будыкина Т.С., Дуб Н.В. и др. Применение бетадина для лечения бактериальной инфекции у женщин репродуктивного возраста. Российский вестник акушера-гинеколога 2005;6:46–8.
77. Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Вышинская Е.А. и др. Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте. Практическая онкология 2017;18(2):185–96.
78. Мандрыкина Ж.А., Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты в монотерапии воспалительных заболеваний шейки матки. РМЖ. Мать и дитя 2019;2(3):249–52.
79. Манухин И.Б., Манухина Е.И., Сафарян И.Р., Овакмян М.А. Женская интимная гигиена как актуальное дополнение профилактики вульвовагинитов. РМЖ. Мать и дитя 2022; 5(1):46–50.
80. Махова Т.И., Анисимова Н.С., Головешкина Е.Н. и др. Распространенность инфекций, передаваемых половым путем, и нарушений микробиоценоза влагалища у асимптомных пациенток. Клиническая дерматология и венерология 2016;6:37–41.
81. Мгерян А.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза в клинической практике: диагностика, лечение, профилактика. Акушерство и гинекология 2023;6(приложение).
82. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. Молодой ученый 2015;6:283–7.
83. Миронова А.В., Кутушева Г.Ф. Использование препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 2014;23:10–5.
84. Набока Ю., Рымашевский А.Н., Коган М.И. и др. Бактериальная колонизация репродуктивного тракта женщин при пролапсе гениталий (предварительные результаты). Медицинский совет 2014;(19):53–5.
85. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). Медицинский совет 2020;(3):17–23.
86. Новикова С.В., Логутова Л.С., Игнатьева М.А. Клиническая оценка эффективности и безопасности применения препарата вагилак для лечения бактериального вагиноза у беременных. Медицинский совет 2018;13:90–4.
87. Носенко Е.Н., Москаленко Т.Я., Рутинская А.В. Повидон-йод (Бетадин®) в современной акушерско-гинекологической практике. Акушерство, гинекология и репродукция 2018;3(31):34–8.
88. Обоскалова Т.А., Лаврентьева И.В., Прохорова О.В., Воронцова А.В. Коррекция симптомов вагинальной атрофии при терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Доктор.Ру 2016;3(120):30–3.
89. Олина А.А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища. Уральский медицинский журнал. Гигиена и эпидемиология 2008;8(48):160–3.
90. Олина А.А., Метелева Т.А. Современные возможности терапии больных с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища. Российский вестник акушера-гинеколога 2016;16(6):89–94.
91. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Каримов Г.А., Лологаева М.С. Современные представления о проблеме несостоятельности мышц тазового дна. Трудный пациент 2018;8–9:25–9.
92. Остроменский В.В., Атласов В.О., Долгов Г.В. Дифференцированный подход к предоперационной подготовке влагалища у пациенток с плановым оперативным родоразрешением. Гинекология 2011;13(1):29–32.
93. Павлович С.В., Назарова Н.М. Генитальный герпес у женщин вне и во время беременности. Медицинский совет 2018;13:61–4.
94. Плотко Е.Э., Зорников Д.Л., Хаятин Л.В., Ворошилина Е.С. Дисбиоз влагалища: видовой состав лактофлоры и возможности немедикаментозной коррекции. Акушерство и гинекология 2015;10:112–7.
95. Потапов В.А. Пути преодоления антибиотикорезистентности при лечении вагинальных инфекций. Акушерство, гинекология и репродукция 2018; 3(31):29–34.
96. Прилепская В.Н. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. LSIL (CIN I): тактика ведения, профилактика рецидивов. Акушерство и гинекология. Алгоритмы диагностики и лечения 2020;(прил. 12):24–8.
97. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Межевитинова Е.А. и др. Эффективность, приемлемость и преимущества применения препарата с комбинированным действием на основе бензидамина у пациенток с оппортунистическими инфекциями влагалища. Гинекология 2020;22(5):22–6.
98. Пустотина О.А., Терехов М.А. Урогенитальные расстройства у женщин с вульвовагинальной атрофией: проблемы и подходы к терапии (обзор литературы). Эффективная фармакотерапия 2022;18(34):22–30.
99. Рахматулина М.Р. Опыт применения 5-нитроимидазолов в терапии больных с бактериальным вагинозом. Российский вестник акушера-гинеколога 2015;2:92–7.
100. Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Малова И.О. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *Mycoplasma genitalium*. РОДВК, РОАГ. М., 2015. 13 с.
101. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Липова Е.В. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты при вульвовагинитах, цервицитах и генитальной папилломавирусной инфекции. Акушерство и гинекология 2019;9:153–8.
102. РОАГ. Клинические рекомендации «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы». М., 2021. 42 с.
103. РОАГ. Резолюция совета экспертов «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы». Авт.: Серов В.Н., Аполихина И.А., Потеев Н.Н. и др. (Москва, 21 апреля 2023 г.). Акушерство и гинекология 2023;8:229–34.
104. РОАГ. Совет экспертов «Наука и практика в области применения пробиотиков в акушерстве и гинекологии». Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2021;9(2):108–21.
105. РОДВК. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. РОДВК, 2022. 25 с.
106. РОДВК. Клинические рекомендации. Аногенитальные (венерические) бородавочки. РОДВК, РОАГ, АКР, 2023. 43 с.
107. Роик Е.Е., Баранов А.Н., Трещева Н.Д. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции. Экология человека 2015;5:21–6.
108. Рыжкова Н.П., Пикунов Е.Ю. Лекарственные растения: от А до Я. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. С. 294–296.

109. Савичева А.М. Современные представления о лабораторной диагностике репродуктивно значимых инфекций у женщин репродуктивного возраста. Мнение эксперта. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции 2022;3:34–9.
110. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. Акушерство и гинекология 2014;7:79–83.
111. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Крысанова А.А. и др. Отдаленные результаты двухэтапного лечения бактериального вагиноза с применением антисептиков и пробиотиков. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение 2021;4:19–28.
112. Сафарова О.А., Дикке Г.Б., Чегус Л.А. и др. Распространенность ВПЧ-инфекции и региональные особенности факторов риска ассоциированных заболеваний шейки матки среди коренных народов Севера России. Акушерство и гинекология 2019;7:103–10.
113. Селина Н.Н., Роговская С.И., Созаева Л.Г. и др. Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты. Российский вестник акушера-гинеколога 2018; 8(2):107–13.
114. Селихова М.С., Углова Н.Д. К вопросу о женском интимном здоровье. РМЖ. Мать и дитя 2019;1:40–2.
115. Селихова М.С., Абабекия Н.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами. Доктор.Ру 2020;19(6):36–9.
116. Синчихин С.П., Салов И.А., Проскурина Е.В., Синчихина Е.С. Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинового препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией. Гинекология 2023;25(1):51–6.
117. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В. и др. Течение и исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» на прегравидарном этапе (рандомизированное контролируемое испытание «ТЮЛЬПАН 2»). Акушерство и гинекология 2023;8:123–34.
118. Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Акушерство и гинекология 2018;12:125–30.
119. Тапильская Н.И., Шахова М.А. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза. Лечащий врач 2018;2:82–7.
120. Тапильская Н.И., Будилковская О.В., Крысанова А.А. и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. Акушерство и гинекология 2020;4:72–81.
121. Тапильская Н.И., Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В. и др. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. Акушерство и гинекология 2019;5:125–32.
122. Тапильская Н.И., Долгушина В.Ф., Мингалёва Н.В. Оценка влияния интимной гигиены гелем «Эпиген Интим» на дискомфорт в области наружных половых органов: результаты наблюдательного исследования. Акушерство и гинекология 2020;9:172–8.
123. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология 2022;2:91–100.
124. Тигиева А.В. Несостоятельность тазового дна у женщин репродуктивного возраста Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 21 с.
125. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Тускаев К.С. Актуальность применения повидон-йода в практике акушера-гинеколога. РМЖ. Мать и дитя 2014;1:50–6.
126. Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р., Тигиева А.В., Завадина Е.В. Состояние влагалищного биотопа у пациенток репродуктивного возраста, страдающих несостоятельностью тазового дна. Вестник РУДН. Серия: Медицина 2013;5:146–50.
127. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А. Современные аспекты терапии неспецифического вульвовагинита при беременности. Медицинский совет 2018;7:102–5.
128. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Бессимптомная бактериурия при беременности: современный подход к терапии. Акушерство и гинекология 2022;11:137–42 (а).
129. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Комплексный подход к лечению хронического рецидивирующего неосложненного цистита при беременности. Акушерство и гинекология 2022;8:124–30 (б).
130. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология 2021;11:202–12.
131. Хашукова А.З., Маркова Э.А., Дугиева М.З. и др. Алгоритм диагностики и лечения бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. Алгоритмы диагностики и лечения 2021;(Прил.):9.
132. Хлебкова Ю.С., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Оптимизация методов лечения пациенток с диспластическими заболеваниями шейки матки легкой степени. Российский вестник акушера-гинеколога 2017;17(5):75–80.
133. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. Акушерство и гинекология 2016;4:130–6.
134. Хрянин А.А., Решетников О.В., Шликс Т. и др. Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения. Вестник дерматологии и венерологии 2018;94(5):59–65.
135. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы. Вестник дерматологии и венерологии 2022;98(1):13–8.
136. Хрянин А.А. Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор. РМЖ. Мать и дитя 2023;6(4):374–9.
137. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2023;15(1):23–31 (а).
138. Хрянин А.А., Пушкарев Е.В., Бочарова В.К. ВИЧ-инфекция и микробиом кишечника. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2023;15(4):25–35 (б).
139. Хурасёва А.Б., Реминная Т.В. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза вагинальными таблетками с деквалиния хлоридом. Акушерство, гинекология и репродукция 2018;3:29–34.
140. Цыпурдеева Н.Д., Шилицына Е.В., Савичева А.М. и др. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? Журнал акушерства и женских болезней 2018 67(2):5–15.

141. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Диагностика и лечение нарушений микробиома влагалища: так ли все просто? Гинекология 2014;16(4):7–11.
142. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. Клиническая дерматология и венерология 2018;17(3):70–9.
143. Шпицына Е.В., Коркина С.А., Крысанова А.А. и др. Сиалидазная активность бактерий влагалища у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология 2022;11:122–30.
144. Шперлинг Н.В. Кожа как отражение физиологии и патологии беременности. Акушерство и гинекология сегодня 2022;3:10–1.
145. Шперлинг Н.В. Этиопатогенетическая терапия папилломавирусной инфекции, ассоциированной с бактериальным вагинозом. Лечащий врач 2017;4:6.
146. Шперлинг Н.В., Романова Е.В., Шперлинг И.А. Местная терапия вагинитов в постменопаузе. Фарматека 2018;6:66–72.
147. Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. Лечение бактериального вагиноза, ассоциированного с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал 2021;22:677–88.
148. Abbai N.S., Nyirenda M., Naidoo S., Ramjee G. Prevalent herpes simplex virus-2 increases the risk of incident bacterial vaginosis in women from South Africa. AIDS Behav 2018;22(7):2172–80.
149. Abbe C., Mitchell C.M. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. Front Reprod Health 2023;5:1100029.
150. Abou Chacra L., Drouet H., Ly C. et al. Evaluation of various diagnostic strategies for bacterial vaginosis, including a new approach based on MALDI-TOF mass spectrometry Microorganisms 2024;12(1):111.
151. Abou Chacra L., Ly C., Hammoud A. et al. Relationship between bacterial vaginosis and sexually transmitted infections: coincidence, consequence or co-transmission? Microorganisms 2023;11(10):2470.
152. ACOG. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 195. Obstet Gynecol 2018;113(5):1180–9.
153. AEPProbio (the Alliance for Education on Probiotics). Clinical Guide to Probiotic Products Available in Canada: 15<sup>th</sup> Ed. 2023. D. Skokovic-Sunjic, Ed. R.L. Johnson. 2023 Version, valid until December 31, 2023. 24 p.
154. Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis – a pilot study. J Low Genit Tract Dis 2014;18(2):156–61.
155. Albani F., Bonfigli A., Consolaro F. et al. Hydrating cleansing: efficacy and tolerability of new formulations with hyaluronic acid 0.2 % for intimate hygiene in the woman in fertile age and menopause. Minerva Ginecol 2018;70(2):220–33.
156. Allsworth J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. Am J Obstet Gynecol 2011;205(2):113.e1–6.
157. Alshahrani M.S. Characters of bacterial vaginosis and association with dyspareunia and dysuria in pregnant women in Saudi Arabia. Int J Womens Health 2023;15:1901–8.
158. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;9:568.
159. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne) 2018;5:181.
160. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. Immunity 2015;42(5):965–76.
161. Andrew E. Williams, Immunology: Mucosal and Body Surface Defences, John Wiley & Sons, 2011. 472 p.
162. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavas M. et al. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. Cureus 2020;12(4):e758.
163. Anton L., Ferguson B., Friedman E.S. et al. *Gardnerella vaginalis* alters cervicovaginal epithelial cell function through microbe-specific immune responses. Microbiome 2022;10(1):119.
164. Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. The identification of vaginal Lactobacillus species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. J Infect Dis 1999;180(6):1950–6.
165. Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I. et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Microbes Infect 2006;8:1450–4.
166. Apalata T., Nojaholo S., Seipone I.D., Nxasana N. Characterizations of Bacterial Vaginosis among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Rural Eastern Cape Province, South Africa. Int J Microbiol 2021;2021:9913878.
167. Armstrong E., Hemmerling A., Miller S. et al. Sustained effect of LACTIN-V (*Lactobacillus crispatus* CTV-05) on genital immunology following standard bacterial vaginosis treatment: results from a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Microbe 2022;3(6):e435–42.
168. Armstrong E., Hemmerling A., Miller S. et al. Metronidazole treatment rapidly reduces genital inflammation through effects on bacterial vaginosis-associated bacteria rather than lactobacilli. J Clin Invest 2022;132(6):e152930.
169. Armstrong N.R., Wilson J.D. Tinidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Int J Womens Health 2010;1:59–65.
170. Asare K., Ngcapu S., Osman F. et al. Incidence, recurrence, and prevalence of bacterial vaginosis from acute to chronic HIV infection in a prospective cohort of women in South Africa. Ann Epidemiol 2023;82:33–9.
171. Austin M.N., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. J Clin Microbiol 2005;43(9):4492–7.
172. Baber R.J., Panay N., Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Guidelines for Midlife Women’s Health and Menopausal Hormonal Therapy. Climacteric 2016;19(2):109–50.
173. Bahram A., Hamid B., Zohre T. Prevalence of bacterial vaginosis and impact of genital hygiene practices in non-pregnant women in Zanjan, Iran. Oman Med J 2009;24(4):288–93.
174. Balkus J.E., Manhart L.E., Lee J. et al. Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections. J Infect Dis 2016;213(12):1932–7.

175. Baloğlu E., Ozyazici M., Baloğlu A., Ova L. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(2):131–6.
176. Bangar S., Sonar P., Mane A. et al. Prevention of recurrence of bacterial vaginosis using lactobacilli-containing vaginal tablets among women with HIV: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase IV trial. *Int J Infect Dis* 2023;129:197–204.
177. Bardin M.G., Giraldo P.C., Benetti-Pinto C.L. et al. Habits of Genital Hygiene and Sexual Activity among Women with Bacterial Vaginosis and/or Vulvovaginal Candidiasis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022;44(2):169–77.
178. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: New insights. *Dermatology* 2020;1–8.
179. Baspeyras. D'une hygiène locale adjuvante lors d'affections mycosiques ou bactériennes: usage d'un savon liquide à base de *Melaleuca alternifolia* comme adjuvant local. *Phytotherapy* 1995;43:32–5.
180. Batashki I., Markova D., Milchev N. Frequency of cytolytic vaginosis--examination of 1152 patients. *Akusherstvo i Ginekologija* 2009;48(5):15–6.
181. Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B. et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res* 2016;3:4.
182. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V. et al. Safety assessment of glycerin as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2019;38(3\_suppl.):65–225.
183. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent European. J Urol* 2015;68(1):96–101.
184. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1124–9.
185. Berard A.R., Brubaker D.K., Birse K. et al. Vaginal epithelial dysfunction is mediated by the microbiome, metabolome, and mTOR signaling. *Cell Rep* 2023;42(5):112474.
186. Bernardo F.M.M., Veiga E.C.A., Quintana S.M. et al. Association of genitourinary infections and cervical length with preterm childbirth. *Braz J Med Biol Res* 2020;54(1):e10235.
187. Bertuccini L., Russo R., Iosi F., Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Imm Pharmacol* 2017;30(2):163–7.
188. Biehl C., Plotsker O., Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2019;26(4):431–53.
189. Bilardi J.E., Walker S.M., Temple-Smith M.J. et al. Women view key sexual behaviours as the trigger for the onset and recurrence of bacterial vaginosis. *PLoS One* 2017;12(3):e0173637.
190. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. *Int J Microbiol* 2017;4919404.
191. Bohbot J.M., Darai E., Bretelle F. et al. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47(2):81–6.
192. Bohbot J.M., de Belilovsky C., Brami G., Mares P. Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale [Efficacy of a medical device containing liposomal hyaluronic acid against vulvo-vaginal dryness]. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(6):437–42.
193. Borgogna J.C., Shardell M.D., Grace S.G. et al. Biogenic Amines Increase the Odds of Bacterial Vaginosis and Affect the Growth of and Lactic Acid Production by Vaginal *Lactobacillus* spp. *Appl Environ Microbiol* 2021;87(10):e03068–20.
194. Bradshaw C.S., Pirota M., De Guingand D. et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012;7(4):e34540.
195. Bradshaw C.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S. et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis* 2013;56(6):777–86.
196. Brax H., Fadlallah R., Al-Khaled L. et al. Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(4):e017549.
197. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000262.
198. Brotman R.M., He X., Gajer P. et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014;14:471.
199. Bruning E., Chen Y., McCue K.A. et al. A 28 Day Clinical Assessment of a Lactic Acid-containing Antimicrobial Intimate Gel Wash Formulation on Skin Tolerance and Impact on the Vulvar Microbiome. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(2):55.
200. Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(1):9–18.e8.
201. Brusselmans J., De Sutter A., Devleeschauwer B. et al. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health. *BMC Womens Health* 2023;23(1):168.
202. Carlsson I., Breeding K., Larsson P.G. Complications related to induced abortion: a combined retrospective and longitudinal follow-up study. *BMC Womens Health* 2018;18(1):158.
203. Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G., Ezkurra P.A., Quindós G. Sertaconazole: updated review of a topical antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*. Published online: 10 Jan 2014.
204. Castro J., França A., Bradwell K.R. et al. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *Biofilms Microbiomes* 2017;3:3.
205. Castro J. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J* 2019;13:1301317.
206. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial Vaginosis (BV) Statistics. Last reviewed: February 10, 2020.
207. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4. Authors: Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al. 2021. 187 p.

208. Chatsipirois D., Schmidts-Winkler I.M., Konig L. et al. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment – an open prospective multicenter study. *PLoS One* 2019;14(1):e0210967.
209. Chavoustie S.E., Jacobs M., Reisman H.A. et al. Metronidazole vaginal gel 1.3 % in the treatment of bacterial vaginosis: a dose-ranging study. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19(2):129–34.
210. Chen R., Li R., Qing W. et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health* 2022;19(1):137.
211. Chen Y., Bruning E., Rubino J., Eder S.E. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond)* 2017;13(3):58–67.
212. Chen Y., Qiu X., Wang W. et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):629.
213. Cheng L.C., Li H.Y., Gong Q.Q. et al. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1003605.
214. Chernes L., Melan M.A., Kant J.A. et al. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B Streptococcus colonization. *Clin Infect Dis* 2005;40(10):1422–8.
215. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *J Appl Microbiol* 2015;118(5):1180–90.
216. Chieng W.K., Abdul Jalal M.I., Bedi J.S. et al. Probiotics, a promising therapy to reduce the recurrence of bacterial vaginosis in women? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* 2022;9:938838.
217. Chow K., Wooten D., Anepally S. et al. Impact of (recurrent) bacterial vaginosis on quality of life and the need for accessible alternative treatments. *BMC Womens Health* 2023;23(1):112.
218. Chularojanamontri L., Tuchinda P., Kulthanan K. et al. Moisturizers for acne: what are their constituents. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(5):36–44.
219. Cianci A., Giordano R., Delia A. et al. Efficacy of *Lactobacillus Rhamnosus* GR-1 and of *Lactobacillus Reuteri* RC-14 in the treatment and prevention of vaginosis and bacterial vaginitis relapses. *Minerva Ginecol* 2008;60(5):369–76.
220. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014;21(5):640–7.
221. Collins M.D., Wallbanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;74(2–3):235–40.
222. Conz A., Salmons M., Diomedea L. Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. *Nutrients* 2023;15(8):1869.
223. Comejo O.E., Hickey R.J., Suzuki H., Forney L.J. Focusing the diversity of *Gardnerella vaginalis* through the lens of ecotypes. *Evol Appl* 2017;11(3):312–24.
224. Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;2008:549640.
225. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;245:143–8.
226. Crann S.E., Cunningham S., Albert A. et al. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: a national cross-sectional survey. *BMC Womens Health* 2018;18(1):52.
227. Cross E.W., Park S., Perlin D.S. Cross-Resistance of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis. *Microb Drug Resist* 2000;6(2):155–61.
228. Croxtall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs* 2009;69(3):339–59.
229. Cui T.T., Luo J., Deng R.L. et al. Negative associations between folate and bacterial vaginosis in the NHANES 2001 to 2004. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):483.
230. David A., Eschenbach, Bacterial Vaginosis: Resistance, Recurrence, and/or Reinfection? *Clin Infect Dis* 2007;44(Issue 2):220–1.
231. De Alberti D., Russo R., Terruzzi F. et al. Lactobacilli vaginal colonisation after oral consumption of Respecta(®) complex: a randomised controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(4):861–7.
232. De Backer E., Verhelst R., Verstraelen H. et al. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. *BMC Infect Dis* 2006;6:51.
233. De Castro-Sobrinho J.M., Rabelo-Santos S.H., Figueiredo-Alves R.R. et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagn Cytopathol* 2016;44(2):80–6.
234. DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1137–50.
235. DeMaria A.L., Rivera S., Meier S. et al. “You have to be clean:” a qualitative study of pubic hair grooming behaviours among women living in Italy. *Cult Health Sex* 2021;23(5):593–607.
236. Dharmik P.G., Gomashe A.V., Upadhyay V.G. Susceptibility pattern of various azoles against *Candida* species causing vulvovaginal candidiasis. *J Obstet Gynaec India* 2013;63(2):135–7.
237. Diaz-Cueto L., Dominguez-Lopez P., Tena-Alavez G. et al. Effect of clindamycin treatment on vaginal inflammatory markers in pregnant women with bacterial vaginosis and a positive fetal fibronectin test. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107(2):143–6.
238. Diop K., Dufour J.C., Levasseur A., Fenollar F. Exhaustive repertoire of human vaginal microbiota. *Hum Microbiome J* 2019;11:100051.
239. Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J. et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity. *BMC Infect Dis* 2016;16:180.
240. Donders G.G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17(5):477.
241. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*. 2002; 109:34–43.

242. Donders G., Neven P., Moegele M. et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):371–9.
243. Dong M., Dong Y., Bai J. et al. Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1124591.
244. Dong Y.H., Luo Y.H., Liu C.J. et al. Changes in microbial composition and interaction patterns of female urogenital tract and rectum in response to HPV infection. *J Transl Med* 2024; 22(1):125.
245. Drell T., Lillsaar T., Tummeleht L. et al. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One* 2013;8(1):e54379.
246. Dunlop A.L., Jordan S.L., Ferranti E.P. et al. Total and Free 25-Hydroxy-Vitamin D and Bacterial Vaginosis in Pregnant African American Women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2019;2019:9426795.
247. Dunlop A.L., Satten G.A., Hu Y.J. et al. Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:641005.
248. Dunlop A.L., Taylor R.N., Tangpricha V. et al. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:216217.
249. Ebner F. Topical Use of Dexpantenol in Skin Disorders. *Am J Clin Dermatol* 2012;3(6):427–33.
250. Elias S., Banin E. Multi-species biofilms: living with friendly neighbors. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 Sep; 36(5):990–1004.
251. Elkafas H., Walls M., Al-Hendy A., Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;2:1059825.
252. Esber A., Vicetti Miguel R.D., Cherpes T.L. et al. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;212(1):8–17.
253. Fahrbach K.M., Malykhina O., Stieh D.J., Hope T.J. Differential binding of IgG and IgA to mucus of the female reproductive tract. *PLoS One* 2013;8(10):e76176.
254. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Inf* 2007;13(7):657–64.
255. Falsen E., Pascual C., Sjöden B. et al. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel *Lactobacillus* species from human sources: description of *Lactobacillus iners* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49 Pt 1:217–21.
256. Farr A., Swidsinski S., Surbek D. et al. Bacterial Vaginosis: Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/028, June 2023). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023;83(11):1331–49.
257. Faruqi A. Bacterial vaginosis: risk of adverse pregnancy outcome. *J Gynecol Res Obstet* 2018;4(2):15–7.
258. Fashemi B., Delaney M.L., Onderdonk A.B., Fichorova R.N. Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. *Microb Ecol Health Dis* 2013;24.
259. Felix T.C., de Araújo L.B., Röder D.V.D.B., Pedrosa R.D.S. Evaluation of vulvovaginitis and hygiene habits of women attended in primary health care units of the family. *Int J Womens Health* 2020;12:49–57.
260. Ferreira C.S.T., da Silva M.G., de Pontes L.G. et al. protein content of cervicovaginal fluid is altered during bacterial vaginosis. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22(2):147–51.
261. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S. et al. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1426–35.
262. Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2009;200(11):1662–70.
263. Fiume M.M., Bergfeld W.F., Belsito D.V. et al. Safety assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGs as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2012; 31(5 Suppl):245S–60S.
264. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;353(18):1899–911.
265. Fuchs E.J., Lee L.A., Torbenson M.S. et al. Hyperosmolar sexual lubricant causes epithelial damage in the distal colon: potential implication for HIV transmission. *J Infect Dis* 2007;195(5):703–10.
266. Galley J.D., Mackos A.R., Varaljay V.A., Bailey M.T. Stressor exposure has prolonged effects on colonic microbial community structure in *Citrobacter rodentium*-challenged mice. *Sci Rep* 2017;7:45012.
267. Gardiner G.E., Heinemann C., Bruce A.W. et al. Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(1):92–6.
268. Gaspar C., Rolo J., Cerca N. et al. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms Pathogens 2021;10(3):261.
269. Geisler W.M., Yu S., Venglarik M., Schwabke J.R. Vaginal leucocyte counts in women with bacterial vaginosis: relation to vaginal and cervical infections. *Sex Transm Infect* 2004;80(5):401–5.
270. Gergova R.T., Strateva T.V., Mitov I.G. Gardnerella vaginalis-associated bacterial vaginosis in Bulgarian women. *Braz J Infect Dis* 2013;17(3):313–8.
271. Gholfiof M., Adamson-De Luca E., Wessels J.M. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological condition. *Front Reprod Health* 2022;4:963752.
272. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018;24(4):392–400.
273. Gilbert N.M., Lewis W.G., Li G. et al. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis* 2019;220(7):1099–108.
274. Gillet E., Meys J.F.A., Verstraelen H. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e45201.
275. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:10.

276. Gimes G., Péter F. Terhesek Betadine hüvelykúp kezelésének klinikai jelentősége [Clinical significance of betadine vaginal suppository treatment in pregnancy]. *Acta Pharm Hung* 1997;67(6):249–53.
277. Kang G.U., Jung D.R., Lee Y.H. et al. Potential Association between Vaginal Microbiota and Cervical Carcinogenesis in Korean Women: A Cohort Study. *Microorganisms* 2021;9(2):294.
278. Gjerdingen D., Fontaine P., Bixby M. et al. The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract* 2000;49(1):39–43.
279. Gorski J., Proksch E., Baron J.M. et al. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals* 2020;13(7):138.
280. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity* 2017;46(1):29–37.
281. Graziottin A. Maintaining vulvar, vaginal and perineal health: Clinical considerations. *Womens Health (Lond)* 2024;20:17455057231223716.
282. Guaschino S., Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I. *Minerva Ginecol* 2008;60(2):105–14 (a).
283. Guaschino S., Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II. *Minerva Ginecol* 2008;60(5):353–62 (6).
284. Guinot M., Blanco J.E., Delgado J.L. et al. Acceptability, tolerability, and effects on symptoms and signs of vulvovaginitis of a non-soap, herbal-based intimate hygiene solution (Zelesse®). *J Int Med Res* 2019;47(6):2626–36.
285. Guna G. Therapeutic Value of *Arctium Lappa* Linn – a Review. *Asian J Pharm Clin Res* 2019;12:53–9.
286. Haas D.M., Morgan S., Contreras K. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD007892.
287. Han C., Li H., Han L. et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(2):233–9.
288. Hantoushzadeh S., Golshahi F., Javadian P. et al. Comparative efficacy of probiotic yoghurt and clindamycin in treatment of bacterial vaginosis in pregnant women: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1021–4.
289. Happel A.U., Kullin B., Gamieldien H. et al. Exploring potential of vaginal *Lactobacillus* isolates from South African women for enhancing treatment for bacterial vaginosis. *PLoS Pathog* 2020;16(6):e1008559.
290. Happel A.U., Varsani A., Balle C. et al. The Vaginal Virome–Balancing Female Genital Tract Bacteriome, Mucosal Immunity, and Sexual and Reproductive Health Outcomes? *Viruses* 2020;12(8):832.
291. Hardy L., Jespers V., Abdellati S. et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect* 2016;92(7):487–91.
292. Harmanli O.H., Cheng G.Y., Nyrjesy P. et al. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000;95(5):710–2.
293. Hashemi S.E., Shokohi T., Abastabar M. et al. Species distribution and susceptibility profiles of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of *C. lusitanae*. *Curr Med Mycol* 2019;5(4):26–34.
294. Hay P. Bacterial vaginosis. *Medicine* 2010;38(6):281–5.
295. He Y., Na R., Niu X. et al. *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Affect Various Stages of *Gardnerella* Species Biofilm Formation. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:568178.
296. Hearps A., Tyssen D., Srbinovski D. et al. Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. *Mucosal Immunol* 2017;10:480–90.
297. Heczko P.B., Tomusiak A., Adamski P. et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015;15:115.
298. Hedge S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwabke J.R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 2006;193(4):556–62.
299. Yoo J.J., Song J.S., Kim W.B. et al. *Gardnerella vaginalis* in recurrent urinary tract infection is associated with dysbiosis of the bladder microbiome. *J Clin Med* 2022;11(9): 2295.
300. Heinemann C., Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol* 2005;51(9):777–81.
301. Helaly G.F., Abd El-Aziz A.A., Sonbol F.I. et al. Dexpanthenol and propolis extract in combination with local antibiotics for treatment of Staphylococcal and Pseudomonal wound infections. *Arch Clin Microbiol* 2011;2:1–15.
302. Hemalatha R., Mastromarino P., Ramalaxmi B.A. et al. Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;1(11):3097–105.
303. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., Swetha E. et al. Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res* 2013;138(3):354–9.
304. Herbenick D., Hensel D., Smith N.K. et al. Pubic hair removal and sexual behavior: findings from a prospective daily diary study of sexually active women in the United States. *J Sex Med* 2013;10(3):678–85.
305. Herbenick D., Schick V., Reece M. et al. Pubic hair removal among women in the United States: prevalence, methods, and characteristics. *J Sex Med* 2010;7(10):3322–30.
306. Herren H., Marcolin A.C., Barbieri M.A. et al. Cytokine quantification and association with cervical length in a prospective cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23(1):45.
307. Hickey R.J., Zhou X., Pierson J.D. et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological. *Transl Res* 2012;160(4):267–82.
308. Ho M., Chang Y.Y., Chang W.C. et al. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55(4):515–8.
309. Holdcroft A.M., Ireland D.J., Payne M.S. The Vaginal Microbiome in Health and Disease—What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? *Microorganisms* 2023;11(2):298.

310. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18(1):79–86.
311. Hosiriphon K., Chayachinda C., Keawpoonsub K. et al. A Survey of Daily Genital Care Practices among Reproductive-aged Female Personnel at Siriraj Hospital. *Thai (Siriraj) Med J* 2023;75:259–65.
312. Huang W., Liu B., He Y. et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2020;140:103146.
313. Huang Y., Wu Q., Tam P.K.H. Immunomodulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells and Their Potential Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2022;23(17):10023.
314. Hummelen R., Changalucha J., Butamanya N.L. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111(3):245–8.
315. İşik G., Demirezen Ş., Dönmez H.G., Bektaş M.S. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol* 2016;33(3):135–40.
316. IUSTI/WHO. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 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):1258–72.
317. Jacob N.T. Drug promotion practices: A review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(8):1659–67.
318. Jakobsen R.R., Haahr T., Humaidan P. et al. Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses* 2020;12(10):1143.
319. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5<sup>th</sup> edn. New York: Garland Science; 2001.
320. Jang S.E., Jeong J.J., Choi S.Y. et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* La-14 Attenuate *Gardnerella vaginalis*-Infected Bacterial Vaginosis in Mice. *Nutrients* 2017;9(6):531.
321. Jarvis J.P., Rains D., Kradel S.J. et al. Diagnosing bacterial vaginosis with a novel, clinically actionable molecular diagnostic tool. *J Appl Microb Res* 2018;1:1–8.
322. Javed A., Parvaiz F., Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. *Microb Pathog* 2019;127:21–30.
323. Jenkins A., Money D., O'Doherty K.C. Is the vaginal cleansing product industry causing harm to women? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19(3):267–9.
324. Jenkins D.J., Woolston B.M., Hood-Pishchany M.I. et al. Bacterial amylases enable glycogen degradation by the vaginal microbiome. *Nat Microbiol* 2023;8:1641–52.
325. Jepsen I.E., Saxtorph M.H., Englund A.L.M. et al. Probiotic treatment with specific lactobacilli does not improve an unfavorable vaginal microbiota prior to fertility treatment—A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1057022.
326. Jiang L., Yong P.J., Allaire C., Bedaiwy M.A. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5644.
327. Joag V., Obila O., Gajer P. et al. Impact of Standard Bacterial Vaginosis Treatment on the Genital Microbiota, Immune Milieu, and *Ex Vivo* Human Immunodeficiency Virus Susceptibility. *Clin Infect Dis* 2019;68(10):1675–83.
328. Johnston C., Magaret A., Yuhas K. et al. P2.11 Association between genital herpes simplex virus type-2 shedding and presence of bacterial vaginosis-associated bacteria. *Sexually Transmitted Infections* 2017;93:A74–5.
329. Joshi S., Mane A., Muwonge R. et al. Prevalence and predictors of bacterial vaginosis in HIV-infected women in Maharashtra, India. *Int J STD AIDS* 2020;31(6):541–52.
330. Jureidini J.N., McHenry L.B., Mansfield P.R. Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329. *Int J Risk Saf Med* 2008;20:73–81.
331. Kahwati L.C., Clark R., Berkman N.D. et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnant adolescents and women to prevent preterm delivery: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence synthesis no. 190. AHRQ publication 19-05259-EF-1. *Am Fam Physician* 2020;102(2):105–9.
332. Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol* 2019;10:2034.
333. Kechagia M., Basoulis D., Konstantopoulou S. et al. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr* 2013:481651.
334. Khan D., Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2016;6:635.
335. Khedkar R., Pajai S. Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. *Cureus* 2022;14(11):e31314.
336. Kim J.M., Park Y.J. Probiotics in the prevention and treatment of postmenopausal vaginal infections: review article. *J Menopausal Med* 2017;23(3):139–45.
337. Kim Y.H., Park S., Lee M. et al. Effect of a pH-Balanced Vaginal Gel on Dyspareunia and Sexual Function in Breast Cancer Survivors Who Were Premenopausal at Diagnosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2017;129(5):870–6.
338. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(5):951–60.
339. Klebanoff M.A., Schuit E., Lamont R.F. et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2023;37(3):239–51.
340. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 2020;18(4):211–26.
341. Köhler G.A., Assefa S., Reid G. Probiotic interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012:636474.
342. Koumans E.H., Markowitz L.E., Hogan V; CDC BV Working Group. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S152–72.
343. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C. et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007;34(11):864–9.
344. Kovachev S.M. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol* 2020;202(2):323–7.

345. Kwok L., Stapleton A.E., Stamm W.E. et al. Adherence of *Lactobacillus crispatus* to vaginal epithelial cells from women with or without a history of recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2006;176(5):2050–4.
346. Lacroix G., Gouyer V., Gottrand F., Desseyn J.L. The Cervicovaginal Mucus Barrier. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8266.
347. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118(5):533–49.
348. Lamont R.F., van den Munckhof E.H., Luef B.M. et al. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac Rev* 2020;9:21.
349. Larsson P.G., Brandsborg E., Forsum U. et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis* 2011;11:223.
350. Lehtoranta L., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol* 2022;13:819958.
351. Leite G., Barlow G.M., Parodi G et al. Duodenal microbiome changes in postmenopausal women: effects of hormone therapy and implications for cardiovascular risk. *Menopause* 2022;29(3):264–75.
352. Leitch H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):375–90.
353. Lethaby A., Olugbenga Ayeleke R., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2016;8:CD001500.
354. Lexchin J., Bero L.A., Djulbegovic B., Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326(7400):1167–70.
355. Li J., Li X., Ding J. et al. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1088586.
356. Li P., Shuai P., Shen S. et al. Perturbations in gut microbiota composition in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2023;21(1):302.
357. Li T., Liu Z.H., Li K., Bai H.H. Evaluation of the vaginal microbiome in clinical diagnosis and management of vaginal infectious diseases. *Chin Med J (Engl)* 2019;132(9):1100–3.
358. Li T., Zhang Z., Wang F. et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of Metronidazole and Clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in Planktonic and Biofilm Formation. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020;2020:1361825.
359. Liang Q., Li N., Song S. et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(10):1354–60.
360. Liang Z., Di N., Li L., Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2021;44(8):1727–37.
361. Lindner J.G., Plantema F.H., de Vos N.M., Hoogkamp-Korstanje A.A. Reaction of the vaginal flora to ornidazol in patients with cervicitis. *Chemotherapy* 1979;25(4):243–8.
362. Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*.2010;11:488.
363. Liu J., Liu Z.A., Liu Y. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:980511.
364. Liu M., Yuan Y., Qiao Y. et al. The effectiveness of immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2022;12(1):18434.
365. Liu M.B., Xu S.R., He Y. et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One* 2013;8(11):e79812.
366. Liu Y., Li T., Guo R. et al. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis. *J Med Virol* 2023;95(3):e28595.
367. Lorenz T.K., Demas G.E., Heiman J.R. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiol Behav* 2015;152:92–8.
368. Luster J., Turner A.N., Henry J.P. Jr, Gallo M.F. Association between pubic hair grooming and prevalent sexually transmitted infection among female university students. *PLoS One* 2019;14(9):e0221303.
369. Lynch M.E., Sobe J.D. Comparative *in vitro* activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates. *J Med Vet Mycol* 1994;32(4):267–74.
370. Ma X., Wang X., Ye S. et al. Biofilm and pathogenic factor analysis of *Gardnerella vaginalis* associated with bacterial vaginosis in Northeast China. *Front Microbiol* 2022;13:1033040.
371. Ma Y., Li Y., Liu Y. et al. Vaginal Microbiome Dysbiosis is Associated with the Different Cervical Disease Status. *J Microbiol* 2023;61(4):423–32.
372. Machado D., Castro J., Palmeira-de-Oliveira A. et al. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol* 2016;6:1528.
373. MacNeill C., Umstead T.M., Phelps D.S. et al. Surfactant protein A, an innate immune factor, is expressed in the vaginal mucosa and is present in vaginal lavage fluid. *Immunology* 2004;111(1):91–9.
374. Maftai N.M., Raileanu C.R., Balta A.A. et al. The Potential Impact of Probiotics on Human Health: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Microorganisms*.2024;12(2):234.
375. Malykhina A.P., Wyndaele J.J., Andersson K.E. et al. Do the urinary bladder and large bowel interact, in sickness or in health? ICI-RS 2011. *Neurourological Urodyn* 2012;31(3):352–8.
376. Mandlik S.K., Siras S.S., Birajdar K.R. Optimization and characterization of sertaconazole nitrate flexisomes embedded in hydrogel for improved antifungal activity. *J Liposome Res* 2019;29(1):10–20.
377. Manning R., James C.P., Smith M.C. et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Sci Rep* 2019;9:11246.

378. Marci R., Gentili V., Bortolotti D. et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS One* 2016;11(7):e0158304.
379. Mark H., Jordan E.T., Cruz J., Warren N. What's new in sexually transmitted infection management: changes in the 2010 guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention. *J Midwifery Womens Health* 2012;57(3):276–84.
380. Marrazzo J.M., Dombrowski J.C., Wierzbicki M.R. et al. Safety and Efficacy of a Novel Vaginal Anti-infective, TOL-463, in the Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Single-blind, Phase 2, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2019;68(5):803–9.
381. Marroquin J., Kiomourtzoglou M.A., Scranton A., Pollack A.Z. Chemicals in menstrual products: a systematic review. *BJOG* 2024;131(5):655–64.
382. Martinez R.C., Seney S.L., Summers K.L. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the ability of *Candida albicans* to infect cells and induce inflammation. *Microbiol Immunol* 2009;53(9):487–95.
383. Martins B.C.T., Guimarães R.A., Alves R.R.F., Saddy V.A. Bacterial vaginosis and cervical human papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica* 2023;56:113.
384. Masese L., Baeten J.M., Richardson B.A. et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2014;209(7):1023–7.
385. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al.; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):829–46.
386. Mastromarino P., Hemalatha R., Barbonetti A. et al. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. *Indian J Med Res* 2014;140(Suppl 1):S91–7.
387. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013;36:229–38.
388. McElligott K.A., Havrilesky L.J., Myers E.R. Preoperative screening strategies for bacterial vaginosis prior to elective hysterectomy: a cost comparison study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):500.e1–7.
389. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011;86:58–64.
390. Medina-Colorado A.A., Vincent K.L., Miller A.L. et al. Vaginal ecosystem modeling of growth patterns of anaerobic bacteria in microaerophilic conditions. *Anaerobe* 2017;45:10–8.
391. Melkumyan A.R., Pripitnevich T.V., Ankriskaya A.S. et al. Effects of Antibiotic Treatment on the *Lactobacillus* Composition of Vaginal Microbiota. *Bull Exp Biol Med* 2015;158(6):766–8.
392. Melo P., Thornton T., Coomarasamy A., Granne I. Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2022;117(6):1144–59.
393. Menard J.P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *Int J Womens Health* 2011;3:295–305.
394. Mendingling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300(1):1–6.
395. Mendingling W., Poli A., Magnani P. Clinical effects of nifuratel in vulvovaginal infections. A meta-analysis of metronidazole-controlled trials. *Arzneimittelforschung* 2002;52(10):725–30.
396. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel)* 2020;11(1):7.
397. Metgud S.C., Gangigute S., Metgud S.C. Utility of Vaginal pH as Point of Care Test for Detection of Bacterial Vaginosis. *Perspect Med Res* 2022;10(1):35–9.
398. Mirmonsef P., Hotton A.L., Gilbert D. et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One* 2016;11(4):e0153553.
399. Mirmonsef P., Modur S., Burgad D. et al. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2015;22(7):702–9.
400. Mirzaeei S., Zangeneh M., Veisi F. et al. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life* 2021;14(2):250–6.
401. Mirzaei R., Kavyani B., Nabizadeh E. et al. Microbiota metabolites in the female reproductive system: Focused on the short-chain fatty acids. *Heliyon* 2023;9(3):e14562.
402. Mitchell C.M., Reed S.D., Diem S. et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178(5):681–90.
403. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015;5:16865.
404. Mitra A., MacIntyre D., Lee Y. et al. Characterisation of the vaginal microbiome in cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 2016;387(Special Issue):S75.
405. Mittal V., Jain A., Pradeep Y. Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries. *J Infect Dev Ctries* 2012;6(5):373–7.
406. Mizgier M., Jarzabek-Bielecka G., Mruzcyk K., Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekol Pol* 2020;91(7):412–6.
407. Mohammadzadeh F., Dolatian M., Jorjani M. et al. Comparing the therapeutic effects of garlic tablet and oral metronidazole on bacterial vaginosis: a randomized controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(7):e19118.
408. Mohanty T., Doke P.P., Khuroo S.R. Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2023;308(4):1247–55.
409. Mojtahedi S.F., Mohammadzadeh A., Mohammadzadeh F. et al. Association between bacterial vaginosis and 25-Hydroxy vitamin D: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):208.
410. Molteni B., D'Antuono A., Bandini P. et al. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):849–53.
411. Monin L., Whetlock E.M., Male V. Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology* 2020;160(2):106–15.

412. Montalban-Arques A., De Schryver P., Bossier P. et al. Selective manipulation of the gut microbiota improves immune status in vertebrates. *Front Immunol* 2015;6:512.
413. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M., Cognein P. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:107–10.
414. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:684–703.
415. Mortaki D., Gkegkes I.D., Psomiadou V. et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2020;21(3):193–200.
416. Mortensen M.S., Rasmussen M.A., Stokholm J. et al. Modeling transfer of vaginal microbiota from mother to infant in early life. *Elife* 2021;10:e57051.
417. Moussavi Z., Behrouzi R. Diagnostic Amsel criteria compared standardized method of Gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Int Congress Series* 2004;12716:392–5.
418. Mtshali A., San J.E., Osman F. et al. Temporal Changes in Vaginal Microbiota and Genital Tract Cytokines Among South African Women Treated for Bacterial Vaginosis. *Front Immunol* 2021;12:730986.
419. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases *Front. Microbiol* 2018;9:757.
420. Muñoz-Barreno A., Cabezas-Mera F., Tejera E., Machado A. Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics* 2021;10:978.
421. Murina F., Caimi C., Felice R. et al. Characterization of female intimate hygiene practices and vulvar health: a randomized double-blind controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2020;19(10):2721–6.
422. Murina F., Lubrano C., Cappelli E. et al. The role of female intimate hygiene practices in the management of vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled open-label trial. *Health Care Women Int* 2023;44(5):689–700.
423. Musa J., Maiga M., Green S.J. et al. Vaginal microbiome community state types and high-risk human papillomaviruses in cervical precancer and cancer in North-central Nigeria. *BMC Cancer* 2023;23(1):683.
424. Muzny C.A., Janiewski P., Schwabke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33(1):59–65 (a).
425. Muzny C.A., Schwabke J.R. Asymptomatic Bacterial Vaginosis: To Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep* 2020;22(12):32 (6).
426. Muzny C.A., Sobel J.D. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians. *Int J Womens Health* 2023;15:1317–25.
427. Nagata C., Nagao Y., Shibuya C. et al. Fat intake is associated with serum estrogen and androgen concentrations in postmenopausal Japanese women. *J Nutr* 2005;135(12):2862–5.
428. Nansel T.R., Riggs M.A., Yu K.F. et al. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):381–6.
429. Nava-Memije K., Hernández-Cortez C., Ruiz-González V. et al. Bacterial Vaginosis and Sexually Transmitted Infections in an HIV-Positive Cohort. *Front Reprod Health* 2021;3:660672.
430. Nazarova V.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N., Savicheva A.M. Criteria for diagnosis of bacterial vaginosis using the test Femoflor-16. *J obstet wom's diseases* 2017;66(4):57–67.
431. Neggers Y.H., Nansel T.R., Andrews W.W. et al. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. *J Nutr* 2007;137(9):2128–33.
432. Nenoff P., Koch D., Krüger C. et al. New insights on the antibacterial efficacy of miconazole *in vitro*. *Mycoses* 2017;60(8):552–7.
433. Ness R.B., Kip K.E., Hillier S.L. et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;162(6):585–90.
434. Neut C., Verrière F., Nelis H.J., Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal lactobacillus strains. *Open J Obstet Gynecol* 2015;5:173–80.
435. Ng B.K., Chuah J.N., Cheah F.C. et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. *Front Surg* 2023;10:1084867.
436. Nicole W. A question for women's health: chemicals in feminine hygiene products and personal lubricants. *Env Health Persp* 2014;122(3):A70–5.
437. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., Rashidkhani B. Dietary acid load, alternative healthy eating index score, and bacterial vaginosis: is there any association? A case-control study. *BMC Infect Dis* 2022;22(1):803.
438. Norenhag J., Du J., Olovsson M. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2020;127(2):171–80.
439. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsofa F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006055.
440. Ogunsofa F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006055.
441. O'Hanlon D.E., Brown S.E., He X. et al. Observational cohort study of the effect of a single lubricant exposure during transvaginal ultrasound on cell-shedding from the vaginal epithelium. *PLoS One* 2021;16(5):e0250153.
442. O'Hanlon D.E., Gajer P., Brotman R.M., Ravel J. Asymptomatic Bacterial Vaginosis Is Associated with Depletion of Mature Superficial Cells Shed from the Vaginal Epithelium. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:106.
443. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis* 2011;11:200.
444. Onyango S., Mi J.D., Koech A., Okiro P. et al. Microbiota dynamics, metabolic and immune interactions in the cervicovaginal environment and their role in spontaneous preterm birth. *Front Immunol* 2023;14:1306473.
445. Osei Sekyere J., Oyenihi A.B., Trama J., Adelson M.E. Species-Specific Analysis of Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria. *Microbiol Spectr* 2023;11(4):e0467622.

446. Ozyazici M., Gökçe E., Hizarcioglu S.Y. et al. Dissolution and vaginal absorption characteristics of metronidazole and ornidazole. *Pharmazie* 2006;61(10):855–6
447. Palacín C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. *In vitro* activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001;23(2):61–4.
448. Palacios S., Hood S., Abakah-Phillips T. et al. randomized trial on the effectiveness and safety of 5 water-based personal lubricants. *J Sex Med* 2023;20(4):498–506.
449. Palermo A.M., Reynoso A.S., López Nigro M. et al. Teratogenic evaluation of metronidazole and ornidazole using *Drosophila melanogaster* as an experimental model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(4):157–62.
450. Pandit H., Gopal S., Sonawani A. et al. Surfactant protein D inhibits HIV-1 infection of target cells via interference with gp120-CD4 interaction and modulates pro-inflammatory cytokine production. *PLoS One* 2014;9(7):e102395.
451. Parent C., Tetu C., Barbe C. et al. Menstrual hygiene products: A practice evaluation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2022;51(1):102261.
452. Park M.G., Cho S., Oh M.M. Menopausal Changes in the Microbiome—A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(6):1193.
453. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E. et al. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2019;46(5):304–11.
454. Pendharkar S., Skafte-Holm A., Simsek G., Haahr T. Lactobacilli and Their Probiotic Effects in the Vagina of Reproductive Age Women. *Microorganisms* 2023;11(3):636.
455. Peremykina A., Cheranov V., Krivoy A. et al. Microbiome markers in HPV-positive and HPV-negative women of reproductive age with ASCUS and SIL determined by V4 region of 16S rRNA gene sequencing. *Front Microbiol* 2024;15:1334502.
456. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16(7):1024–33.
457. Petricevic L., Unger F.M., Wiernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141(1):54–7.
458. Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008;115(11):1369–74.
459. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe* 2017;47:115–9.
460. Philip J. *Lactobacillus*. 2020. Available at: PathologyOutlines.com.
461. Plummer E.L., Mondal A.S., Sharma R., Trivedi N. Bacterial vaginosis: A state of microbial dysbiosis. *Med Microecol* 2023;16:100082.
462. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Doyle M. et al. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio* 2021;12(5):e0232321.
463. Polatti F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and nifuratel. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7(1):36–40.
464. Prajarto H.W., Pramono B.A. The Association of Cervical Length, Bacterial Vaginosis, Urinary Tract Infection and Premature Rupture of Membranes to The Imminent Preterm Labour. *Dip Int Med J* 2020;1(2):39–45.
465. Prasad P., Bajracharya S.R., Deo S. et al. Adherence of Drug Promotional Literatures Distributed by Pharmaceutical Companies to World Health Organization Ethical Criteria for Medicinal Drug Promotion. *J Nepal Health Res Counc* 2019;17(3):345–50.
466. Pruski P., MacIntyre D.A., Lewis H.V. et al. Medical Swab Analysis Using Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Noninvasive Approach for Mucosal Diagnostics. *Anal Chem* 2017;89(3):1540–50.
467. Puri S. Cytolytic vaginosis: A common yet underdiagnosed entity. *Ann Trop Pathol [serial online]* 2020 [cited 2020 Sep 28];11:29–32.
468. Qi J., Dai C., Song L., Zhang J. Association between bacterial vaginosis with human papillomavirus in the United States (NHANES 2003–2004). *BMC Womens Health* 2024;24(1):138.
469. Qi W., Li H., Wang C. et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:759795.
470. Qian Z., Zhu H., Zhao D. et al. Probiotic *Lactobacillus* sp. Strains Inhibit Growth, Adhesion, Biofilm Formation, and Gene Expression of Bacterial Vaginosis-Inducing *Gardnerella vaginalis*. *Microorganisms* 2021;9(4):728.
471. Qin F., Wang Q., Zhang C. et al. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a Bayesian network meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2018;11:1893–901.
472. Qulu W.P., Mzobe G., Mtshali A. et al. Metronidazole Treatment Failure and Persistent BV Lead to Increased Frequencies of Activated T- and Dendritic-Cell Subsets. *Microorganisms* 2023;11(11):2643.
473. Radtke M.A., Lee-Seifert C., Rustenbach S.J. et al. Patientennutzen und anwendungsmerkmale der behandlung irritierter haut mit dexpanthenol-haltiger salbe. *Hautarzt* 2009;60(5):414–9.
474. Rajan S.S., Cavera V.L., Zhang X. et al. Polyethylene glycol-based hydrogels for controlled release of the antimicrobial subtilisin for prophylaxis of bacterial vaginosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(5):2747–53.
475. Ramsey S., Sweeney C., Fraser M., Oades G. Pubic hair and sexuality: a review. *J Sex Med* 2009;6(8):2102–10.
476. RANZCOG. Prophyllactic antibiotics in obstetrics and gynaecology. 2021. <https://rancog.edu.au/>
477. Ratten L.K., Plummer E.L., Bradshaw C.S. et al. The Effect of Exogenous Sex Steroids on the Vaginal Microbiota: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:732423.
478. Ratten L.K., Plummer E.L., Murray G.L. et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *BJOG* 2021;128(4):756–67.
479. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680–7.
480. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(3):251–7.
481. Ray C.G., Ryan K.J., editors. *Sherris medical microbiology. An Introduction to infectious diseases*. 4th ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2014. 979 p.

482. RCOG. Bacterial sepsis in pregnancy. 2020 Apr. NGC:009091. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. <https://www.rcog.org.uk/>
483. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion. London (England): RCOG; 2018 Nov. 130 p. (Evidence-based Clinical Guideline; no. 7). <http://www.rcog.org.uk>
484. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:354.
485. Reichman O., Akins R., Sobel J.D. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009;36(11):732–4.
486. Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A.W. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;32:37–41 (b).
487. Reid G., Bruce A.W., Fraser N. et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *Pathogen Dis* 2001;30(1):49–52 (6).
488. Reid G., Bruce E. Selection of *Lactobacillus* strains used as probiotics for treatment urogenital diseases. *J Inf Dis* 2001;183(1):S77–80 (a).
489. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:131–4.
490. Reid G., Zalai C., Gardiner G. Urogenital lactobacilli probiotics, reliability and regulatory issues. *J Dairy Sci* 2001;84(E. Suppl):E164–9.
491. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? *Appl Microbiol Biotechnol* 2018;102(2):553–8.
492. Reid G. The development of probiotics for women's health. *Canad J Microbiol* 2017;63(4):269–77.
493. Ribeiro A.E., Monteiro N.E.S., Moraes A.V.G. et al. Can the use of probiotics in association with isoflavone improve the symptoms of genitourinary syndrome of menopause? Results from a randomized controlled trial. *Menopause* 2018;26(6):643–52.
494. Rivers C.A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis Mixed Infection in a Southeastern American STD Clinic. *Sex Transm Dis* 2011;38(7):672–4.
495. Rivers C.A., Tortelli B.A., Lewis W.G. et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(5):471
496. Rodenas G.C.L., Lepage M., Ngom-Bru C et al. Effect of formula containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:81–7.
497. Rodriguez J.M., Collins M.D., Sjöden B., Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49 Pt 4:1573–6.
498. Roekner J.T., Sanchez-Ramos L., Mitta M. et al. Povidone-iodine 1 % is the most effective vaginal antiseptic for preventing post-cesarean endometritis: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(3):261.
499. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2(1):4.
500. Romero-Gamboa D.G., Díaz-Martínez L.A., Díaz-Galvis M.L. et al. Impact of genital hair removal on female skin microenvironment: barrier disruption and risk of infection, a literature review. *Medicas UIS* 2019;32(3).
501. Roselletti E., Sabbatini S., Perito S. et al. Apoptosis of vaginal epithelial cells in clinical samples from women with diagnosed bacterial vaginosis. *Sci Rep* 2020;10:1978
502. Rouzi A.A., Berg R.C., Turkistani J. et al. Practices and complications of pubic hair removal among Saudi women. *BMC Womens Health* 2018;18(1):172.
503. Rowen T.S., Gaither T.W., Awad M.A. et al. Pubic hair grooming prevalence and motivation among women in the United States. *JAMA Dermatol* 2016;152(10):1106–13.
504. Romyantseva T., Shipitsyna E., Guschin A., Unemo M. Evaluation and subsequent optimizations of the quantitative AmpliSens Florocenosis/Bacterial vaginosis-FRT multiplex real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *APMIS* 2016;124(12):1099–108.
505. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes* 2019;10(1):19–26.
506. Sabo M.C., Balkus J.E., Richardson B.A. et al. Association between vaginal washing and vaginal bacterial concentrations. *PLoS One*.2019;14:e0210825.
507. Sadek J. Soliman M. Treatment of Bacterial Vaginosis to Prevent Infection Following Caesarean Delivery: A Randomized Control Study. *Evid Based Wom Health J* 2022;12(1):108–16.
508. Safaeian M., Falk R.T., Rodríguez A.C. et al. Factors associated with fluctuations in IgA and IgG levels at the cervix during the menstrual cycle. *J Infect Dis* 2009;199(3):455–63.
509. Salinas A.M., Osorio V.G., Pacha-Herrera D. et al. Vaginal microbiota evaluation and prevalence of key pathogens in ecuadorian women: an epidemiologic analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):18358.
510. Salliss M.E., Farland L.V., Mahnert N.D., Herbst-Kralovetz M.M. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update* 2021;28(1):92–131.
511. Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7 Suppl 1):s1–66.
512. Santos-Marcos J.A., Rangel-Zuñiga O.A., Jimenez-Lucena R. et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas* 2018;116:43–53.
513. Saraçoğlu F., Göl K., Sahin I. et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62(1):59–61.
514. Sarmento S.G.P., Moron A.F., Forney L.J. et al. An exploratory study of associations with spontaneous preterm birth in primigravid pregnant women with a normal cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(25):5383–8.
515. Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2007;55(2):138–42.

516. Savicheva A.M., Krysanova A.A., Budilovskaya O.V. et al. Vaginal Microbiota Molecular Profiling in Women with Bacterial Vaginosis: A Novel Diagnostic Tool. *Int J Mol Sci* 2023;24(21):15880.
517. Schellenberg J.J., Paramel Jayaprakash T., Withana Gamage N. et al. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One* 2016;11(1):e0146510.
518. Schmitt L., Marquardt Y., Heise R. et al. Novel human full-thickness three-dimensional nonkeratinized mucous membrane model for pharmacological studies in wound healing. *Skin Pharmacol Physiol* 2019;32:265–74.
519. Schott G., Pacht H., Limbach U. et al. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(16):279–85.
520. Schuyler J.A., Mordechai E., Adelson M.E. et al. Draft Genome Sequence of a Metronidazole-Susceptible *Atopobium vaginae* Isolate. *Genome Announc* 2015;3(5):e00991–15.
521. Schwabke J.R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):517.e1–6.
522. Schwabke J.R., Desmond R. Natural history of asymptomatic bacterial vaginosis in a high-risk group of women. *Sex Transm Dis* 2007;34(11):876–7.
523. Schwabke J.R., Gaydos C.A., Nyirjesy P. et al. Diagnostic Performance of a Molecular Test versus Clinician Assessment of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2018;56(6):e00252–18.
524. Schwabke J.R., Lensing S.Y., Lee J. 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):e672–9.
525. Schwiertz A., Taras D., Rusch K., Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:4.
526. Scranton A. Women's Voices for the Earth. Potential Health Effects of Toxic Chemicals in Feminine Care Products. 2013. 23 p.
527. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG–host interactions. *Microb Cell Fact* 2014;13 Suppl 1:S7.
528. Senok A.C., Verstraelen H., Temmerman M., Botta G.A. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006289.
529. Seth A.R., Chaitra S., Vaishnavi S., R S.C.G. Prevalence of bacterial vaginosis in females in the reproductive age group in Kadur, Karnataka, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017;6(11):4863–5.
530. Silvano A., Meriggi N., Renzi S. et al. Vaginal Microbiome in Pregnant Women with and without Short Cervix. *Nutrients* 2023;15(9):2173.
531. Sobel J.D., Kaur N., Woznicki N.A. et al. Prognostic Indicators of Recurrence of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2019;57(5):e00227–19.
532. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis—more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(2):104–8.
533. Sobel J.D., Vempati Y.S. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis pathophysiologic interrelationship. *Microorganisms* 2024;12(1):108.
534. SOGC. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures. SOGC clinical practice guideline No. 275, April 2018. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(10).
535. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E. et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere* 2020;5(4):e00593–20.
536. Soper D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(3):219–23.
537. Spurling G.K., Mansfield P.R., Montgomery B.D. et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med* 2010;7(10):e1000352.
538. Srinivasan S., Hoffman N.G., Morgan M.T. et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012;7(6):e37818.
539. Stafford G.P., Parker J.L., Amabebe E. et al. Spontaneous Preterm Birth Is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactobacilli-Dominated Microflora. *Front Physiol* 2017;8:615.
540. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr* 2016;4(6):10.
541. Stenson A.L., Leclair C. To Shave or Not to Shave? A Series of Periclitral Masses Associated with Depilatory Techniques and a Review of the Literature. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22(4):412–4.
542. Stewart L.L., Vodstrcil L.A., Coombe J. et al. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health* 2022;19(1):17–26.
543. Stoner K.A., Reighard S.D., Vicetti Miguel R.D. et al. Recalcitrance of bacterial vaginosis among herpes-simplex-virus-type-2-seropositive women. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(1):77–83.
544. Su Y., Chen X., Liu M., Guo X. Effect of three lactobacilli with strain-specific activities on the growth performance, faecal microbiota and ileum mucosa proteomics of piglets. *J Anim Sci Biotechnol* 2017;8:52.
545. Sun L., Su Y., Jiao A. et al. T cells in health and disease. *Sig Transduct Target Ther* 2023;8:235.
546. Surapaneni S., Akins R., Sobel J.D. Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience With a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressive Regimen. *Sex Transm Dis* 2021;48(10):761–5.
547. Surbek D.V., Hoesli I.M., Holzgreve W. Morphology assessed by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labor with vs. without bacterial vaginosis. *Ultrasound Gynecol Obstet* 2000;15:242–5.
548. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013;8(1):e53997.
549. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen 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):605–9.
550. Swidsinski A., Mending W., Loening-Baucke V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:97–106.
551. Swidsinski A., Mending W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 1):1013–23.

552. Taku O., Onywere H., Mbulawa Z.Z.A. et al. Molecular Identification of Cervical Microbes in HIV-Negative and HIV-Positive Women in an African Setting Using a Customized Bacterial Vaginosis Microbial DNA Quantitative PCR (qPCR) Array. *Microbiol Spectr* 2022;10(3):e0222921.
553. Talapko J., Včev A., Meštrović T. et al. Homeostasis and Dysbiosis of the Intestinal Microbiota: Comparing Hallmarks of a Healthy State with Changes in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms* 2022;10(12):2405.
554. Tarracchini C., Lugli G.A., Mancabelli L. et al. Assessing the Geno-mic Variability of *Gardnerella vaginalis* through Comparative Genomic Analyses: Evolutionary and Ecological Implications. *Appl Environ Microbiol* 2020;87(1):e0218–20.
555. Tawara F., Tamura N., Suganuma N., Kanayama N. Changes in cervical neutrophil elastase levels during the menstrual cycle. *Reprod Med Biol* 2011;11(1):65–8.
556. Thinkhamrop J., Lumbiganon P., Thongkrajai P. et al. Vaginal fluid pH as a screening test for vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(2):143–8.
557. Thoma M.E., Klebanoff M.A., Rovner A.J. et al. Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. *J Nutr* 2011;141(9):1698–704.
558. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol* 2012;44(2):243–5.
559. Thurman A.R., Kimble T., Herold B. et al. Bacterial Vaginosis and Subclinical Markers of Genital Tract Inflammation and Mucosal Immunity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31(11):1139–52.
560. Togni G., Battini V., Bulgheroni A. et al. *In vitro* activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(5):2490–2.
561. Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. et al. Efficacy and safety of a vaginal medicinal product containing three strains of probiotic bacteria: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5345–54.
562. Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* isolated from cases of bacterial vaginosis. *Ginekol Pol* 2011;82(12):900–4.
563. Tuddenham S., Ghanem K.G., Caulfield L.E. et al. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-Bacterial Vaginosis. *Reprod Health* 2019;16(1):151.
564. Turpin R., Slopen N., Borgogna J.C. et al. Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021;190(11):2374–83.
565. Umami A., Paulik E., Molnár R., Murti B. The Relationship Between Genital Hygiene Behaviors and Genital Infections Among Women: A Systematic Review. *Jurnal Ners* 2020;17(1):89–101.
566. Upson K., Missmer S.A. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med* 2020;38(2–03):89–107.
567. Vagios S., Mitchell C.M. Mutual Preservation: A Review of Interactions Between Cervicovaginal Mucus and Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:676114.
568. Van den Munkhof E.H.A., van Sitter R.L., Boers K.E. et al. Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(5):959–66.
569. Van Gerwen O.T., Smith S.E., Muzny C.A. Bacterial Vaginosis in Postmenopausal Women. *Curr Infect Dis Rep* 2023;25(1):7–15.
570. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28(7):1809–15.
571. Vaneechoutte M., Guschin A., Van Simaey L. et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella pitotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019;69(3):679–87.
572. Vaneechoutte M. *Lactobacillus iners*, the unusual suspect. *Res Microbiol* 2017;168(9–10):826–36.
573. Vasundhara D., Raju V.N., Hemalatha R. et al. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: An exploratory study. *Indian J Med Res* 2021;153(4):492–502.
574. Ventolini G. Vaginal *Lactobacillus*: biofilm formation *in vivo* – clinical implications. *Int J Womens Health* 2015;7:243–7.
575. Verstraelen H., Delanghe J., Roelens K. et al. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. *BMC Infect Dis* 2005;5:55.
576. Verstraelen H., Verhelst R., Vaneechoutte M., Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis* 2010;10:81.
577. Verwijs M.C., Agaba S.K., Darby A.C., van de Wijert J.H.H.M. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(2):157.e1–13.
578. Vieira-Baptista P., Stockdale C.K., Sobel J (eds). International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.
579. Vodstrcil L.A., Murray G.L., Fairley C.K. et al. *Gardnerella vaginalis* Clade Distribution Is Associated with Behavioral Practices and Nugent Score in Women Who Have Sex with Women. *J Infect Dis* 2020;221(3):454–63.
580. Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L. et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med* 2021;19(1):194.
581. Vujic G. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study Goran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168(1):75–9.
582. Wang C., Guan D., Li R. et al. Comparative efficacies of different immunotherapy regimens in recurrent implantation failure: A systematic review and network meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2021;148:103429.
583. Wang F.M., Qian X.D., Xu H., Yu H.Y. [Efficacy of 5-nitroimidazole derivatives in treatment of bacterial vaginosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(31):2201–3.
584. Wang J., Yang Z., Li W. Deciphering the Role of Human Gastrointestinal Microbiota in the Pathogenesis of Vaginal Infection and Cervical Cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2020;39(4):365–73.

585. Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc* 2006;69(6):259–63.
586. Wei Z.T., Chen H.L., Wang C.F. et al. Depiction of Vaginal Microbiota in Women with High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Front Public Health* 2021;8:587298.
587. Weissenbacher E.R., Donders G., Zeitig V. et al; Fluomizin Study Group. 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.
588. Werner H., Kuchenbecker K., Hammann R. Die Anaerobierwirksamkeit von Tinidazol im Vergleich mit Metronidazol, Ornidazol, Cefoxitin und Lamoxactam [Anaerobic effect of tinidazol compared with metronidazol, ornidazol, cefoxitin and lamoxactam]. *Immun Infekt* 1983;11(4):143–7.
589. Westrich J.A., Warren C.J., Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res* 2017;231:21–33.
590. Wewalka G., Stary A., Bosse B. et al. Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis. *Dermatology* 2002;204(1):79–85.
591. Whaley S.G., Berkow E.L., Rybak J.M. et al. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Front Microbiol* 2017;7:2173.
592. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. Highlights and Key Messages from the World Health Organization's 2021 Global Recommendations. 2021. 6 p. <https://www.who.int/>
593. WHO. Abortion care guideline. Geneva: World Health Organization; 2022.
594. Wiegel M., Meston C., Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31(1):1–20.
595. Wira C.R., Patel M.V., Ghosh M. et al. Innate immunity in the human female reproductive tract: endocrine regulation of endogenous antimicrobial protection against HIV and other sexually transmitted infections. *Am J Reprod Immunol* 2011;65(3):196–211.
596. Witkin S.S., Linhares I.M., Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):347–54.
597. Xiao B., Niu X., Han N. et al. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora. *Sci Rep* 2016;6:26674.
598. Xiao B.A.D., Qin H., Mi L., Zhang D. Correlation analysis of vaginal microbiome changes and bacterial vaginosis plus vulvovaginal candidiasis mixed vaginitis prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:860589.
599. Xu H., Zhang X., Yao W. et al. Characterization of the vaginal microbiome during cytolytic vaginosis using high-throughput sequencing. *J Clin Lab Analysis* 2019;33(1):e22653.
600. Yalew G.T., Muthupandian S., Hagos K. et al. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* 2022;17(2):e0262692.
601. Yang S., Reid G., Challis J.R.G. et al. Is there a role for probiotics in the prevention of preterm birth? *Front Immunol* 2015;6:62.
602. Yang S. Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82:137–43.
603. Yang Y., Zhao X., Le M.H. et al. Reutericyclin producing *Lactobacillus reuteri* modulates development of fecal microbiota in weanling pigs. *Front Microbiol* 2015;6:762.
604. Yudin M.H., Money D.M. No. 211-Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(8):e184–91.
605. Zhang X., Bai Y., Zhang L. et al. Antimicrobial susceptibility and clonality of vaginally derived multidrug-resistant *Mobiluncus* isolates in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00780–20.
606. Wang Z.L., Fu L.Y., Xiong Z.A. et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes. *TJOG* 2016;55(1):40–4.
607. Zhou M., Yu J., Li X. et al. Role of the gut microbiota and innate immunity in polycystic ovary syndrome: Current updates and future prospects. *J Cell Mol Med* 2024;28(8):e18258.
608. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology (Reading)* 2004;150(Pt 8):2565–73.
609. Zhou Z., Feng Y., Xie L. et al. Alterations in gut and genital microbiota associated with gynecological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2024;22(1):13.
610. Zhou Z.W., Long H.Z., Cheng Y. et al. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Front Microbiol* 2021;12:767931.
611. Ziogou A., Ziogos E., Giannakodimos I. et al. Bacterial Vaginosis and Post-Operative Pelvic Infections. *Healthcare (Basel)* 2023;11(9):1218.
612. Zota A.R., Franklin E.T., Weaver E.B. et al. Examining differences in menstrual and intimate care product use by race/ethnicity and education among menstruating individuals. *Front Reprod Health* 2023;5:1286920.

# АЦИЛАКТ DUO



Крем для интимной гигиены дозированных

## ЗДОРОВАЯ СЛИЗИСТАЯ – НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА!

Способствует коррекции микробиоценоза генитального тракта

*Lactobacillus acidophilus*

### Ацидофильные бактерии



витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс



**СУПЕРЛИМО  
ЛАЙФ**

Уникальный состав способствует:

- заселению лактобактериями<sup>3</sup>,
- восстановлению мукозального иммунитета слизистой<sup>1,2</sup>,
- заживлению и восстановлению слизистой<sup>3</sup>,
- поддержке нормального уровня pH<sup>3</sup>,
- снижению воспалительных проявлений<sup>3</sup>.

### Баланс и поддержка!

реклама



СГР: KG.11.01.09.001.R.002537.07.20 от 17.07.2020



ООО «ЦИ «Иммунохелп»  
105187 г. Москва,  
ул. Щербаковская д.53 к.15,  
Тел/факс: +(495) 729-49-20  
email: info@immunohelp.ru

1. А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская с соавт., «Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза» Акушерство и Гинекология. №11 2021
2. Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, С.А. Залеская «Атрофический вагинит у пациенток репродуктивного возраста» Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, №3 2021
3. Аннотация к крему дозированному «Ацилакт Дуо»



# Молекулярно-генетические исследования в акушерстве и гинекологии

## Фемофлор®

диагностикум микрофлоры, победитель премий «Призвание» и Prix Galien Russia

## BRCA 1, BRCA 2

диагностика наследственных форм рака молочной железы и яичников

## Квант

количественный тест на 21 тип ВПЧ

## БакСкрин УПМ, БакРезиста GLA

- скрининг бактериальных инфекций
- выявление маркеров резистентности к антибиотикам

Исследования выполняются в клиничко-диагностических лабораториях более чем в 250 городах России

## АнеуСкрин ИЛМ

неинвазивный ДНК-скрининг беременных женщин

## QF-PCR Анеу

пренатальная и постнатальная диагностика хромосомных аномалий плода

## Пол плода/Резус-фактор плода

неинвазивное определение по крови матери

**ТО, ЧТО РАНЬШЕ  
КАЗАЛОСЬ  
ВОЛШЕБСТВОМ**

 **ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ**

Телефон службы клиентской поддержки  
8 800 200 75-15 (звонок по России бесплатный)  
+7 (495) 640-17-71 | [www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru)

Учебное пособие

Под редакцией Г.Б. Дикке

# Бактериальный вагиноз

Современные стратегии восстановления и сохранения  
здоровой микробиоты влагалища

Корректор: Л.В. Рябцева

Дизайн, верстка: Е.В. Степанова

Печатается в авторской редакции

Подписано в печать 30.07.2024. Формат 170 × 240 мм

Гарнитура Myriad Pro

Печать офсетная. Печ. л. 15,58, 1/16 70 × 100

Тираж 2000 экз.

Отпечатано в типографии

«ООО «Медиаколор»

Заказ № 24-Z-0762 от 30.07.2024

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

115478, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)