

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА»

На правах рукописи

ШИКАРНАЯ КСЕНИЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАРИАНТОВ
РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА В
РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.4. – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Молчанов Олег Леонидович

Санкт-Петербург, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4-25
ГЛАВА 1. НОРМОЦЕНОЗ И ДИСБАКТЕРИОЗ ВЛАГАЛИЩА. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ (Обзор литературы).....	26-50
1.1. Микробиота влагалища в норме и при патологии.....	26-31
1.2. Особенности микробиоты влагалища.....	32-34
1.3. Методы диагностики бактериального вагиноза.....	34-40
1.4. Методы лечения бактериального вагиноза.....	41-42
1.5. Роль кислотосодержащих препаратов в коррекции микробиоценоза влагалища	43-50
ГЛАВА 2. Характеристика обследованных групп	51-53
ГЛАВА 3. Результаты исследования некоторых биохимических параметров влагалищной жидкости у здоровых и больных бактериальным вагинозом женщин в репродуктивном возрасте	54-62
3.1. Результаты исследования состава влагалищной жидкости с помощью экстемпоральной твердофазной тест-системы	54-62
ГЛАВА 4. Исследование эффективности схем одноэтапной этиотропной и реабилитационной терапии при лечении бактериального вагиноза	62-76
4.1. Основные показатели и степень выраженности признаков бактериального вагиноза на первом (скрининговом) визите	62-65
4.2. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза с одноэтапным использованием метронидазола и пробиотика	66-68

4.3. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза с одноэтапным использованием метронидазола, пробиотика и вагинальных свечей, содержащих молочную кислоту.....	68-70
4.4. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза с одноэтапным использованием метронидазола, пробиотика, вагинальных свечей, содержащих молочную кислоту и системным назначением аскорбиновой кислоты.....	70-73
4.5. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза с одноэтапным использованием метронидазола, пробиотика, вагинальных свечей, содержащих молочную кислоту и системным назначением аскорбиновой кислоты в продолжительном режиме	73-76
ГЛАВА 5. Обсуждение полученных результатов	77-89
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93-113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища традиционно остаются высоко актуальной проблемой для акушерско-гинекологической науки. В этом плане вопросы диагностики и лечения бактериального вагиноза (БВ) не потеряли своей актуальности в связи со значительным распространением данного заболевания среди женского населения, возможными серьезными осложнениями для родильниц и новорождённых, ухудшением показателей качества жизни и популяционного репродуктивного потенциала. Исследователи и врачи-практики отмечают, что количество обращений по поводу дисбиотических заболеваний влагалища высоко и не имеет тенденции к снижению [33, 57, 72,121].

С учетом микробных кворумных взаимодействий, влагалищный микробиом, в контексте целостного организма, можно рассматривать как своеобразный латентный резервуар, в котором содержатся микроорганизмы, которые при определённых условиях способны определять количественную и качественную трансформацию микробиологической составляющей микрэкосистемы влагалища. Примечательно, что подобные изменения являются следствием локальных метаболических и регуляторных нарушений [57,124].

Встречаемость бактериального вагиноза в профиле инфекционной патологии влагалища достаточно высока. С частотой до 87% БВ диагностируется при наличии патологических белей; у беременных женщин – 15-37% случаев; в целом же данная нозологическая форма составляет от 16 до 65% всей инфекционно-воспалительной и дисбиотической заболеваемости влагалища [4,33,63,75,82,89].

За счет колонизации влагалищной микрэкосистемы представителями строгой анаэробной, ассоциированной с БВ микрофлоры на несколько

логарифмических позиций повышается значение общего микробного числа, при этом имеет место количественное снижение присутствия резидентных, в норме доминирующих, лактобацилл. Важным для понимания особенностей формирования данной дисбиотической, по этиологической природе, нозологической формы является установленный факт существенного изменения биохимических и биофизических характеристик влагалищной жидкости. С этих позиций характерная микробная трансформация является следствием нарушений в других звеньях микроэкосистемы влагалища [5,6,58,76].

Традиционно значимой составляющей патогенеза БВ рассматривается дефицит содержания во влагалищной жидкости (ВЖ) молочной кислоты. Принято рассматривать данный метаболит основным фактором, обеспечивающим поддержание нормальных значений кислотности содержимого влагалища в диапазоне 3,8 – 4,2. Поскольку лактат продуцируют лактобактерии, принято определять причинно-следственную связь с их количеством в аспекте поддержания статуса нормы и формирования БВ [33,34,92].

Однако установлено, что патогенетическое значение в развитии БВ имеют и другие биохимические показатели состава ВЖ, такие как, содержание во влагалищной жидкости глюкозы, общего белка, перекиси водорода и др. [56,57,58,154].

Очевидно, что препараты, имеющие этиотропную антибактериальную направленность действия, являющиеся важной компонентой фармакологического арсенала, в полной мере не способны кардинально решить проблему инфекционных заболеваний в гинекологической практике. Примером тому является малоэффективность одноэтапности в подходе к лечению БВ только антибиотикобактериальными и антисептическими средствами без назначения реабилитационных схем, базирующихся на микробной трансплантации, модуляции кислотности, осмолярности и состава влагалищной жидкости.

Доказано, что положительные результаты подобной врачебной тактики краткосрочны и сопряжены с рецидивами заболевания при катамнестическом учете уже по истечению первого месяца наблюдения [21,22,65,106,114]. Вторым этапом лечения БВ, рассматривается в качестве реабилитационного. Предлагаемые средства в основном относятся к группам про- и пребиотиков, модуляторов кислотности. Широко используются препараты на основе молочной кислоты. Однако, объективный подход к учету результатов лечения показывает, что эффект от лечения далеко не всегда устойчив во времени [25,26,31,37].

Таким образом, представляется актуальным направлением клинической медицины и акушерско-гинекологической науки, обоснование и внедрение в клиническую практику новых, доступных для врача средств и схем метаболической коррекции, направленных на модуляцию звеньев микроэкосистемы влагалища: влагалищной жидкости, эпителия влагалища и микробиологического сообщества с целью достижения стойкого положительного клинического эффекта.

Степень разработанности темы.

В настоящее время установлено и доказано, что при БВ происходит существенное снижение пула представителей нормальной влагалищной микрофлоры, а именно резидентных ацидофильных лакто- и бифидобактерий, при этом происходит выраженная колонизация влагалища условно-патогенной, анаэробной микрофлорой, ассоциированной с БВ [13,15,51,61,109].

Установлено, что на уровень кислотности вагинального содержимого в определенной степени могут влиять разнообразные экзогенные и эндогенные факторы, инфекционные и неинфекционные патологические процессы, такие как: системные заболевания, половые инфекции, средства локальной контрацепции, приём лекарственных препаратов. Во многом уровень pH влагалищной жидкости

зависит от образа жизни женщины, её сексуальной активности/пассивности, особенностями соблюдения личной гигиены, гормональным фоном и др. [9,37,59,113].

Установлено, что наиболее значимым диагностическим признаком является повышение значений pH влагалищной жидкости на фоне снижения содержания молочной кислоты. При этом наблюдается существенное изменение биохимического состава влагалищной жидкости. Во многом снижение кислотности ВЖ зависит от степени выраженности нарушения регуляторной функции метаболически активных слоев эпителия влагалища [57,58,117,129].

При БВ гиперколонизация, ассоциированными эндогенными микроорганизмами, является следствием глубинных нарушений в микроэкосистеме влагалища в определенной степени зависящими от состояния организма в целом. Очевидно, что при данной нозологической форме эффективность коррекции нарушений в микробиоте влагалища только этиотропными средствами не даст долгосрочного эффекта. Полноценность достижения долгосрочного эффекта от лечения должна достигается посредством использования комплекса реабилитационных мероприятий, базирующихся на знаниях особенностей функционирования микроэкосистемы влагалища в целом.

Выяснение и уточнение закономерностей формирования патологического процесса, разработка и определение эффективности реабилитационных комплексов для коррекции нарушений при БВ во многом определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

На основании динамики клинических и лабораторных признаков определить катamnестическую эффективность реабилитационных комплексов, направленных на восстановление микроэкосистемы влагалища при БВ у небеременных женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку динамики клинических и лабораторных показателей с помощью комплексного количественного экстенпорального определения биохимических параметров влагалищной жидкости: уровня pH, содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов у здоровых женщин и больных бактериальным вагинозом в условиях амбулаторного приема врача акушера-гинеколога.

2. Определить терапевтическую эффективность и обосновать целесообразность интравагинального назначения молочной кислоты, с целью регуляции количественных и качественных характеристик влагалищной микрофлоры при БВ.

3. Обосновать целесообразность системного использования аскорбиновой кислоты в рамках реабилитационного направления в комплексной терапии бактериального вагиноза.

4. Обосновать эффективность терапевтического комплекса реабилитации микроэкосистемы влагалища, состоящего из системного десятидневного назначения метронидазола в дозе 500 мг дважды в день, интравагинального введения пробиотического препарата, содержащего споры лактобактерий в количестве не менее 10^8 КОЕ и лактат в вагинальных свечах дозой 100 мг дважды в сутки 10-дневным курсом и системного назначения аскорбиновой кислоты

дозой 300 мг в сутки (троекратно по 100 мг) в сокращенном и пролонгированном режимах.

Критерии включения:

- женщины в возрасте от 18 до 45 лет;
- отсутствие беременности на момент исследования;
- отсутствие хронических заболеваний (сахарный диабет, мочекислый диатез и другие);
- отсутствие приема поливитаминных комплексов
- согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- возраст старше 45 лет;
- беременность;
- хронические заболевания;
- прием поливитаминных комплексов.

Научная новизна.

Впервые на основании результатов экстемпорального использования твердофазного комплексного диагностического теста, позволяющего провести т. н. «сухое» исследование, важных с патобиохимической точки зрения, лабораторных показателей влагалищной жидкости: аскорбиновой кислоты, глюкозы, лейкоцитов, общего белка с одновременным измерением уровня рН доказано, что количественные характеристики данных биохимических показателей позволяют провести диагностику бактериального вагиноза, обосновать подходы и выяснить степень эффективности схем реабилитационной терапии.

Впервые, на основании полученных результатов исследования, теоретически обоснован, применен на практике и показана клинико-лабораторная эффективность системного пролонгированного использования аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в качестве средства коррекции кислотности влагалищной жидкости.

Впервые установлено, что локальное использование препарата, содержащего молочную кислоту в составе комплекса реабилитационной терапии бактериального вагиноза, оказывает эпителиотропное воздействие, проявляющееся в виде увеличения содержания внутриклеточного гликогена.

Впервые теоретически обоснована возможность, практически использована и показана клиническая эффективность одноэтапной лечебной схемы при бактериальном вагинозе на основе этиотропного средства и реабилитационной составляющей на основе локального использования комбинации пробиотика и лактата при одновременном системном назначении аскорбиновой кислоты в пролонгированном режиме.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Практическая значимость настоящего исследования состоит в том, что применение в диагностических целях отечественного инновационного твердофазного экспресс-теста для определения комплекса из пяти ключевых биохимических показателей во ВЖ позволяет клинически значимо оценить состояние микрэкосистемы влагалища в норме и при инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваниях влагалища, прогнозировать риск возникновения и рецидивирования БВ, а также катамнестически мониторировать эффективность проведенной терапии.

Схема реабилитационной терапии БВ с использованием системного назначения аскорбиновой кислоты дозой в 300 мг в сутки (троекратно по 100 мг) и интравагинального введения пробиотического препарата, содержащего споры лактобактерий в количестве не менее 10^8 КОЕ и лактат в вагинальных свечах дозой 100 мг дважды в сутки 10-дневным курсом позволяет колонизировать влагалище достаточным пулом лактофлоры на фоне модуляции кислотности влагалища.

Установлено, что интравагинальное использование препаратов молочной кислоты оказывает эпителиотропный эффект, проявляющийся накоплением внутриклеточного гликогена.

Использование влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты дважды в сутки, на фоне системного применения аскорбиновой кислоты дозой 300 мг в сутки (троекратно по 100 мг) и пробиотического средства, содержащего споры лактобактерий не менее 10^8 КОЕ повышает эффективность лечения БВ. Пролонгированное, в течение 3 месяцев, использование аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в сутки достоверно снижает риск рецидива заболевания.

Использование твердофазных экспресс-тестов для оценки показателей ВЖ позволяет неспецифически дифференцировать инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища, мониторировать динамику изменений кислотности ВЖ. Полученные в ходе исследования результаты используются в клинической практике, а также включены в учебно-методические материалы кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И. П. Павлова МЗ РФ, амбулаторного отделения СПб ГБУЗ Городская поликлиника №17 Женская консультация №9.

Методология и методы исследования.

Лабораторный этап исследования

Настоящее диссертационное исследование проводилось в период с 2015 по 2022 гг. в СПб ГБУЗ Городская поликлиника №17 женская консультация № 9. На этапе скрининга было обследовано 185 женщин. В процессе исследования 23 пациентки из 185 выбыли из исследования по различным причинам, но не связанным с применением изучаемых, разрешенных к клиническому использованию, фармацевтических препаратов. В исследование включено 162 женщины репродуктивного возраста.

Проводили отбор биологического материала для лабораторно-микроскопических исследований. С этой целью, используя одноразовое влагалищное зеркало Куско, стерильным ватным тампоном производили забор вагинального содержимого и тонким слоем наносили на обезжиренные предметные стёкла для последующего окрашивания.

Для получения нативного материала использовали теплый физиологический раствор. Материал использовался для прижизненного детектирования микроорганизмов рода *Mobiluncus* sp., трихомонад, псевдогифов грибов, а также обнаружения «ключевых клеток».

Проводили определение выраженности аминного теста. Для этого на предметное стекло наносили несколько капель вагинального содержимого и смешивали его с эквивалентным количеством 10% раствора гидроокиси калия (KOH). При положительном результате, появлялся неприятный специфический запах «гниющей рыбы». Полученные результаты оценивали полуколичественным методом по Е. Ф. Кира (1995).

В соответствии с дизайном исследования были выделены две исследуемые группы: здоровые и пациентки, с установленным диагнозом бактериальный вагиноз.

Основная - группа обследованных больных бактериальным вагинозом объединила 132 пациентки. Из данной группы, в соответствии с использованной схемой реабилитационной терапии, были сформированы четыре подгруппы.

Контрольная группа была представлена 30 здоровыми женщинами, обратившимися в медицинское учреждение с целью профилактического или репродуктологического обследования, не предъявлявшими характерных жалоб, которым в результате учета результатов микроскопии мазка и молекулярно-генетического исследования было установлено лабораторное заключение «нормоценоз».

Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, были проинформированы о цели, применяемых методах диагностики и лечения, ожидаемой пользе, степени риска и требованиях, которые пациент должен будет выполнять в ходе исследования. Ими было выражено и подписано информированное согласие.

Пациенткам, включенным в исследование, было выполнено общеклиническое и клинико-лабораторное обследование.

Методы исследования включали проведение микроскопии нативного и окрашенного влагалищных мазков, молекулярно-генетического исследования

Фемофлор-16 и Фемофлор - Скрин (ДНК-технологии, Россия). Данный метод относится к группе высокоинформативных лабораторных исследований на основе применения полимеразной цепной реакции в реальном времени, что позволяет произвести качественную и количественную оценку микробиологического пейзажа. Данный метод применяют для определения общей бактериальной массы, групп микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp.*Leptotrichia* spp.*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp.*Veilinella* spp.*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp.*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Candida*. Принцип метода ПЦР базируется на механизме комплиментарного достраивания участка геномной ДНК или РНК возбудителя *in vitro* с участием фермента термостабильной ДНК-полимеразы.

В контексте исследования особое внимание уделялось динамике присутствия в микроэкосистеме влагалища представителей резидентной ацидофильной микрофлоры и комплексу условно патогенных микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом.

Определение содержания гликогена в клетках влагалищного эпителия

Гликоген поверхностных клеток эпителия влагалища является важным пластическим и энергетическим субстратом, используемым микроорганизмами, главным образом представителями резидентной ацидофильной микрофлоры. Соответственно, снижение содержания внутриклеточного гликогена оказывает негативное влияние на количественную выраженность колонизационного пула ацидофильной микрофлоры влагалища. По количественному содержанию гликогена можно косвенно судить о состоянии влагалищного эпителия, в том

числе в плане осуществления регуляторной функции поддержания уровня кислотности ВЖ в диапазоне нормальных значений.

Принцип метода основан на использовании окислителей и образовании альдегидных соединений, легко реагирующих с реактивом Шиффа (фуксинсернистая кислота). В местах локализации гликогена регистрируется вишнево-фиолетовое окрашивание, по интенсивности которого можно судить о количестве гликогена в клетках при микроскопическом исследовании препаратов.

Учет результатов. Визуально при микроскопии влагалищного мазка при 900 – кратном увеличении учитывали степень окраски 100 клеток влагалищного эпителия в зависимости от балльной оценки содержания в них окрашенного гликогена.

- 1 балл – окраска отсутствует;
- 2 балла – бледная окраска;
- 3- балла – выраженная окраска.

О степени насыщенности гликогеном клеток поверхностного эпителия влагалища судили на основании результатов определения среднего цитохимического коэффициента (СЦК) по формуле:

Сумма баллов: 100

Результат выражали в единицах СЦК.

Исследование эффективности тестов твердофазной диагностики

Для решения поставленных задач в дизайне исследования использовали специальные твердофазные диагностические тест-полоски (ООО «Биосенсор», Россия) Рисунок 1.

Проведенный анализ современной научной литературы, посвященной вопросам диагностики вагинальных инфекций, определил необходимость использования средства диагностики для комплексной оценки состояния

микроэкосистемы влагалища, в том числе и для контроля проводимого лечения. Важной стороной является возможность экстремпорального применения подобной диагностики. Учитывая тот факт, что влагалищная жидкость является биологической жидкостью с характерным биохимическим составом, в диагностическом процессе были использованы специальные отечественные инновационные тест-полоски, что позволило количественно определить следующие показатели ВЖ:

- кислотность влагалища ВЖ (pH);
- содержания общего белка;
- содержания глюкозы;
- содержание аскорбиновой кислоты;
- содержание лейкоцитов.



Рисунок 1 - Система «Кольпо-Тест-Комплекс-5»

Методика определения биохимического состава влагалищной жидкости с помощью системы «Кольпо-Тест-Комплекс-5»

Методика заключается в том, что во время гинекологического осмотра в зеркалах индикаторная зона тестовой полоски прикладывается на 15-20 секунд к стенке влагалища или погружается во ВЖ таким образом, чтобы все индикаторные наклейки полностью были смочены содержимым влагалища. Небольшое количество ВЖ можно нанести на индикаторную область с помощью тампона или шпателя. Далее полоска извлекается через интервал в 1 минуту производится учет результатов путем сравнения изменения цвета на полоске с значениями тестовой шкалы, нанесенной на упаковке.

Использование системы «Кольпо-Тест-Комплекс-5» выполнено у 162 пациенток репродуктивного возраста: 30 - у здоровых женщин (контрольная группа) и у 132 больных с БВ (1-4-я исследуемые группы). По основным статистическим параметрам (возраст, фаза менструального цикла, паритет, гинекологические заболевания и др.) исследуемые группы были репрезентативны. Полученные результаты на этапах формирования групп и учета результатов терапии сравнивались между собой, что позволило определить диагностическую ценность метода как на этапе первичной диагностики, так и последующего мониторинга.

Клинический этап исследования

В процессе обследования учитывали наличие хронических заболеваний основных органов и систем. Выясняли особенности становления менструального цикла, наличия в анамнезе случаев сексуально-трансмиссионных инфекций и/или воспалительных заболеваний органов малого таза, информацию о протекании и исходах предшествующих беременностей и соблюдении правил гинекологической гигиены и контрацепции. Все эти сведения вносили в

разработанную индивидуальную регистрационную анкету (ИРА) – основу составляемой базы данных для дальнейшего статистического анализа.

Объективное обследование включало оценку общего состояния женщины, а также проведение гинекологического и специального обследования, согласно разработанного унифицированного дизайна.

Методика работы включала одни и те же алгоритмы, приёмы, манипуляции, способы и методы.

Изучение различных режимов сочетания метронидазола, местного назначения препарата с молочной кислотой, пробиотика, укороченного и пролонгированного режимов системного назначения аскорбиновой кислоты

На данном этапе проводили оценку клинической эффективности четырех самостоятельных способов лечения БВ, а именно:

- 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с назначением вагинальных свечей с пробиотиком не менее 10^8 КОЕ;
- 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в сутки) с двукратным в сутки назначением вагинальных свечей с молочной кислотой в дозе по 100 мг и пробиотиком не менее 10^8 КОЕ;
- 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с двукратным в сутки назначением вагинальных свечей с молочной кислотой в дозе 100 мг, пробиотиком не менее 10^8 КОЕ и системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (по 100 мг троекратно);

- 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с двукратным назначением вагинальных свечей с молочной кислотой в дозе по 100 мг, пробиотиком не менее 10^8 КОЕ и системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (по 100 мг троекратно) с пролонгацией приема аскорбиновой кислоты в суточной дозе в 300 мг на протяжении 3 месяцев.

Эффективность лечения, на основании положительной динамики диагностических признаков заболевания, оценивали в три этапа: после лечения, катamnестически через 1 месяц и через 3 месяца после окончания терапии. Количество визитов соответствовало пяти, а именно 1-й – скрининговый; 2-й – назначение лечения; 3-й – проведение контроля эффективности терапии, 4-й – через месяц после лечения и 5-й визит – через 3 месяца после лечения.

В соответствии с дизайном исследования после курса терапии назначения других противомикробных препаратов и пробиотиков не предусматривалось.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения в целом определяли на основе положительной или отрицательной динамики клинических и лабораторных признаков.

Критериями лабораторной эффективности считали положительную количественную и качественную динамику влагалищной микробиоты, а именно доминирование лактобактерий на фоне одновременного реципрокного снижения количества условно-патогенной микрофлоры (УПМ). Данные показатели учитывали на основании результатов молекулярно-генетического метода Фемофлор-16.

Эффективность проведённой терапии бактериального вагиноза оценивали во время 3-го, 4-го и 5-го визитов по следующим категориям:

- выздоровление – лабораторные и клинические признаки БВ не обнаруживаются;

- отсутствие эффекта либо ухудшение – и лабораторные, и клинические проявления БВ не только не исчезли, но в некоторых случаях даже усилились.

Критериями эффективности проведённого лечения были:

- нормализация уровня рН влагалищной жидкости;
- отрицательный аминовый тест;
- нормализация количественно-видового состава влагалищной микробиоты по данным ПЦР (доминирование ацидофильной микрофлоры) и результатов микроскопии влагалищного мазка (нормоценоз).

Реакцию на препараты, их безопасность или возможность развития нежелательных явлений (НЯ) определяли с учётом сопутствующих заболеваний, данных лабораторно-микроскопических анализов. НЯ оценивали на основе зарегистрированных случаев, их частоты и степени выраженности. Ключевыми точками по оценке безопасности используемых в исследовании схем реабилитационного этапа были визиты 3 и 4.

Статистическая обработка результатов исследования

Для анализа полученных в процессе выполнения работы исходных данных использовалась система STATISTICA for Windows (версия 12).

Массив исходных данных состоял из результатов 162 пациентов 5 групп: группа 1- 33, группа 2- 31, группа 3- 32, группа 4- 36, группа 5-30.

В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом особенностей анализируемых переменных мы проводили:

- построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных;
- для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах;
- определение типов распределений данных;

- построение гистограмм разброса данных;
- расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных, медианы и квартили)

Сравнение изучаемых количественных параметров, в том числе изменения показателей в динамике (глюкоза, белок, лейкоциты, рН, аскорбиновая кислота в моче и др.) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA т. к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному.

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Фишера. Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. В целях оптимизации диагностики бактериального вагиноза в условиях амбулаторного приема врача акушера-гинеколога целесообразно использовать твердофазную тест-систему, позволяющую количественно определить во влагалищной жидкости содержание глюкозы, белка, аскорбиновой кислоты, лейкоцитов, уровень рН. Благодаря этому диагностическому комплексу возможно проводить дифференциальную диагностику физиологического состояния, дисбактериоза и воспаления влагалища, а также мониторировать эффективность проводимого лечения.

2. Системное использование аскорбиновой кислоты дозой 300 мг в сутки (троекратно по 100 мг) позволяет проводить коррекцию кислотности влагалища до физиологического уровня в 3,8 – 4,5.

3. Наибольшей этиотропной и реабилитационной эффективностью в плане терапии БВ обладает одноэтапный 10-дневный лечебный курс, включающий ежедневное системное использование этиотропного антибактериального препарата (метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день), местное назначение пробиотического средства дозой не менее 10^8 КОЕ, двукратного в сутки вагинального использования свечей с молочной кислотой дозой 100 мг и системного применения аскорбиновой кислоты дозой 300 мг в сутки (троекратный прием по 100 мг) с переходом приема аскорбиновой кислоты в пролонгированный режим в суточной дозе 300 мг в течение 3 месяцев.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования подтверждена комплексным теоретико-практическим анализом проблемы с разработкой программы научной реализации темы исследования, достаточным количеством репрезентативных выборок (162 пациентки), с полноценным объёмом проведённых обследований на основе современных лабораторных (экстемпорального, молекулярно-генетического, микроскопического) исследований и методов статистического анализа. Промежуточные и итоговые результаты исследования доложены и обсуждены на 5 профильных (акушерство и гинекология) научно-практических конференциях:

1. XVIII междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» Санкт-Петербург, 26.04.2023г.
2. 4-1 Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии, Санкт – Петербург, 18 октября 2023г.
3. XVIII междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» Санкт-Петербург, 25.05.2022г.

4. Всеармейская конференция, посвященная 180-летию клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 6.10.2022г.
5. Межрегионарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии», Вологда, 22.11.2022.

А также представлены в виде 5 научных статей, в том числе 5 статей опубликованы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора в работу

Соискатель лично освоил и использовал в работе, метод экстремальной диагностики направленный на исследование изменений состава влагалищной жидкости, самостоятельно проводил профильное обследование и сформировал основные и контрольную группы пациенток. Включенным в исследование проводил лечение, мониторировал терапевтический процесс и катamnестический учет результатов лечения. Также автор лично осуществил информационный поиск, анализ отечественных и зарубежных научных источников по выбранной тематике, собрал, обобщил и научно проанализировал полученные результаты, составил базы полученных данных и участвовал в процессе их статистической обработки, сформулировал выводы и практические рекомендации. Популяризировал результаты исследования в научных публикациях и выступлениях. Лично написал текст диссертации и автореферата.

Публикации

Результаты диссертации опубликованы в пяти научных работах, в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для защиты диссертационных исследований по специальности «акушерство и гинекология»:

1. Семенова (Шикарная) К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в диагностике вагинальных инфекций Е.Ф. Кира, Молчанов О.Л., К.Е. Семенова // Гинекология- 2014- №2 - Т.16 - С. 9-13.

2. Семенова (Шикарная) К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища /Е.Ф. Кира, О.Л. Молчанов, К.Е. Семенова// Акушерство и гинекология- 2014-№12- С. 31-36.

3. Семенова (Шикарная) К.Е. Эффективность вагинальных суппозиториев с молочной кислотой в терапии бактериального вагиноза Е.Ф. Кира, Н.Ю. Коршакова, К.Е. Семенова //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа- 2018- № 6- Т.8- С.771 – 778.

4. Шикарная К.Е., Молчанов О.Л., Гриненко Г.В. Сравнительная оценка эффективности вариантов реабилитационного этапа лечения бактериального вагиноза // Вятский медицинский вестник – 2024 - Т. 83 №3 - С. 28 - 33.

5. Шикарная К.Е., Молчанов О.Л., Николаева А.Е. Твердофазная диагностика в мониторинге инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища // Вятский медицинский вестник -2024- Т. 84 №4-С. 13-16.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология (медицинские науки), конкретно пункту 3 (исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и пункту 4 (разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных) паспорта специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 2 рисунками. Список литературы содержит 164 источника литературы, из них 98 отечественных и 66 зарубежных авторов. Диссертация в традиционном оформлении состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике групп, включенных в исследование, двух глав результатов собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

ГЛАВА 1

НОРОМОЦЕНОЗ И ДИСБАКТЕРИОЗ ВЛАГАЛИЩА.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Микроэкосистема влагалища в норме и при патологии

Микробиологическая составляющая экосистемы влагалища имеет уникальную структуру и является неотъемлемой составляющей комплекса биоценозов целостного организма. В силу этого она обладает характерными признаками, особыми биологическими свойствами, определяющими специфическую видовую структуру микробиоты, представленную доминирующей нормальной кислотофильной микрофлорой и в небольшом количестве индигенными микроорганизмами, локусом обитания которых обычно является ротовая полость, кишечник, кожные покровы.

Специфику биологического функционирования влагалищной микроэкосистемы определяет ряд факторов: анатомия органа, гистологическая структура и функциональная активность эпителиальных слоев, определяющих поддержание основных гомеостатических параметров, а именно, анаэробности среды, кислотности и осмолярности влагалищной жидкости, обеспечивающих энергетические и пластические потребности микрофлоры, благодаря высокому внутриклеточному содержанию гликогена. Биологические и биохимические составляющие влагалищной жидкости как среды живого организма, метаболической активности эпителия влагалища определяют полноценность состава и физиологичность взаимоотношений между представителями локальной микрофлоры [14, 24, 36, 117].

Анатомическое строение влагалища, а также состояние эпителия с присущими ему гистологическими характеристиками зависят от ряда определяющих факторов: возраста женщины, состояния специфической и неспецифической компонент иммунной защиты организма в целом и локуса, в

частности, уровня половых гормонов, полноценности фолликулогенеза и фазы менструального цикла. Данные показатели совокупно определяют состояние влагалищной микроэкосистемы как таковой, которое, в свою очередь, определяет статус нормы или возможность формирования инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища [2, 68, 125].

Особенности метаболизма влагалищного эпителия позволяют ему при полноценном пуле эстрогенов синтезировать и накапливать гликоген. От количества гликогена и активности, утилизирующих его мономерную субъединицу – глюкозу, лактобактерий зависит степень образования лактата. Считается, что метаболический цикл синтеза молочной кислоты обеспечивает стабильность микроэкосистемы влагалища, в том числе физиологический уровень кислотности в диапазоне 3,8 – 4,5 и доминирование ацидофильной резидентной микрофлоры в составе микробиоты локуса.

Наибольшее количество гликогена содержится в цитоплазме клеток в середине менструального цикла. Именно в этот момент толщина влагалищного эпителия является максимальной. Многослойный плоский эпителий, состоящий из базального, промежуточного и поверхностного клеточных слоев, покрывает всю слизистую оболочку влагалища. Толщина эпителия изменяется под воздействием таких факторов, как фаза менструального цикла, беременность, биологический возраст, состояний женского организма, регулируемых половыми гормонами, полноценности клеточной рецепции [12, 33, 35, 39, 138].

В просвете влагалища здоровых женщин ежедневно образуется от 0,5 до 4,0 мл влагалищного содержимого - т. н. влагалищной жидкости. Её состав – это интегральный комплекс различных биологических жидкостей, субстанций, клеток и бактерий: кровяного и лимфатического транссудата, клеток влагалищного эпителия, секрета эндосальпинкса, эндометрия и цервикальных желез, про- и противовоспалительных цитокинов, бактерий, небольшого количества лимфоцитов и

клеток макрофагально-фагоцитарного ряда, и биохимических компонентов. Объем образуемой ВЖ во многом зависит от эстрогенной насыщенности женского организма, состояния полового возбуждения [58, 70, 104].

Одним из наиболее важных показателей гомеостаза влагалищной микроэкосистемы является уровень кислотности. На pH влагалищной жидкости влияют патогенетические факторы – системная патология, инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища и шейки матки; приём лекарственных препаратов антибактериальной и контрацептивной направленности. Во многом уровень pH определяем возрастным периодом и образом жизни женщины, её сексуальной активностью/пассивностью, ощелачиванием среды, поступающим во время терминальной фазы полового акта эякулятом, особенностями соблюдения личной гигиены, функциональным состоянием эпителия влагалища, поддерживающим показатели кислотности и осмолярности на уровне физиологических значений [9, 37, 59, 114].

Одним из важнейших компонентов ВЖ является молочная кислота (МК). Для образования МК необходимы определённые условия и субстраты. В гликолитическом цикле первичным субстратом является внутриклеточный гликоген, а именно, его мономерная субъединица - глюкоза, включаемая в процесс молочнокислого брожения в метаболическом цикле анаэробного окисления. Во влагалищной микроэкосистеме молочная кислота является конечным продуктом метаболических циклов энергетического и пластического обеспечения биологических потребностей молочнокислых бактерий [18, 34, 98, 146].

Роль лактата в поддержании гомеостаза и в обмене веществ человека чрезвычайно высока, по причине биологической ценности молекулы для циклов аэробного и анаэробного энергообеспечения, как основы структурных компонентов, участвующих в формировании макромолекул. Молочная кислота содержится во всех биологических жидкостях и тканях (Таблица №1).

ТАБЛИЦА 1 - Содержание молочной кислоты в некоторых биологических жидкостях человека.

Локус	mM лактат
Влагалище (не беременные)	10 – 50
Влагалище (беременные)	32,0
Плазма	1 – 3
Амниотическая жидкость	9,2
Ткань опухоли	10,0

Из данных, представленных в Таблице 1, видно, что наибольшее содержание молочной кислоты определяется именно во влагалище.

Молочная кислота эпителиального происхождения. Существует несколько механизмов образования молочной кислоты во влагалище. Первый из них – эпителиального генеза. В результате метаболизма глюкозы, который происходит в анаэробных условиях и под влиянием эстрогенов, в обратимой реакции, в зависимости от концентрации метаболитов, образуется два вида органических короткоцепочечных (C3) кислот – L-молочная кислота и L- пировиноградная. Этот биохимический процесс протекает в метаболически активных клетках эпителия влагалища. Лактат и пируват метаболически взаимосвязанные биомолекулы. При избытке лактата через пировиноградную кислоту происходит либо использование в цикле трикарбоновых кислот с генерацией энергии, воды и углекислого газа, либо образование глюкозы в процессе глюконеогенеза и полимеризация в структуре гликогена [85, 148].

Молочная кислота влагалища бактериального происхождения. Вторым источником образования МК во влагалище – метаболическая активность бактерий рода *Lactobacillus* spp. Суть этого механизма заключается в том, что в результате анаэробного гликолиза лактобациллы утилизируют молекулу глюкозы с образованием двух молекул лактата. Определенный вклад в формирования влагалищного пула молочной кислоты приносят бифидобактерии. Особенность их метаболизма заключается в том, что в результате окисления глюкозы образуется одна молекула молочной кислоты и одна уксусной. По этой причине в ряде случаев запах влагалищного отделяемого имеет легкий уксусный оттенок. Подобное проявление не является признаком патологии.

Суммарный продукт биологической реакции представлен рацематной смесью молекул молочной кислоты (комплекс изомеров L- и D-форм) (Таблица 2). Важной составляющей для доминирования лактобацилл во влагалищной микрофлоре является преобладание в рацематном соотношении именно L-формы молочной кислоты [3, 35, 161].

ТАБЛИЦА 2 – Содержание изомеров молочной кислоты во влагалищной жидкости в зависимости от состава микрофлоры (mM)

Изомер	Доминирование лактобацилл (n=23)	Не доминирование лактобацилл (n=9)
L-молочная кислота	0,58 (0,14 - 4,26)	0,90 (0,03 - 4,06)
D-молочная кислота	0,58 (0,01 - 5,57)	0,03 (0,01 - 0,09)

Установлена корреляционная зависимость между количественно-видовыми характеристиками влагалищной микрофлоры и содержанием L- и D - форм молочной кислоты во ВЖ. При наличии L-изоформы молочной кислоты во

влагалище преобладают *L. crispatus*, а при лабораторном исследовании также определяются стрептококки и гарднереллы. Присутствие D-изоформы лактата коррелирует с наличием *L. iners.*, стрептококков и гарднерелл. Этот факт позволяет сделать вывод о значимости D-молочной кислоты в контексте количественного присутствия условно-патогенной микрофлоры в микроэкосистеме влагалища [13, 16, 35, 85, 132].

Таким образом, можно констатировать тот факт, что биологическую роль молочной кислоты влагалища в определенной степени следует рассматривать в качестве локального фактора резистентности организма. Установлено, что формируемая ацидофильной микрофлорой и метаболически активными слоями эпителия влагалища кислая среда негативно влияет на рост микроорганизмов, не относящихся к *Lactobacillus* spp. Механизм подавления L-молочной кислотой БВ-ассоциированных бактерий заключается в дезинтеграции биопленок, образуемых патогенами и прямом разрушительном воздействии на бактериальную мембрану при модуляции уровня кислотности влагалища до физиологических значений показателя на уровне $pH < 4,5$ [17, 29, 65, 101].

Ещё одна очень важная роль молочной кислоты, в отличие от других, содержащихся во влагалищной жидкости, кислот, заключается в её иммунологической компетентности. Доказан тот факт, что в женских половых органах именно МК способствует выработке иммунных медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов. У молочной кислоты отмечена способность активации лимфоцитов и индукции провоспалительных цитокинов вагинальными эпителиальными клетками в присутствии агонистов Toll-подобных рецепторов [35, 40, 48, 49, 144, 145].

1.2. Особенности микробиоты влагалища

Микробиота влагалища – жизненно необходимый компонент для сохранения и саморегуляции биологических процессов нижнего отдела женской репродуктивной системы (ЖРС). В определенной степени состояние влагалищного биоценоза влияет и на возможность формирования инфекционно-воспалительной патологии верхних отделов ЖРС. Количественно-видовое многообразие влагалищной микрофлоры, а именно, наличие в микробном пейзаже грам-положительных/отрицательных, облигатно-анаэробных и аэробных, факультативно-анаэробных микроорганизмов – определяет и различные способы их совместного существования: антагонизм, комменсализм, синергизм. Общее количество бактерий при нормальном состоянии микробиоценоза влагалища исчисляется 10^8 – 10^9 КОЕ/мл выделений. Доминируют в этом сообществе *Lactobacillus* spp. Именно их метаболическая самодостаточность позволяет поддерживать должный уровень неспецифической защиты вагинальной микроэкосистемы – т.н. колонизационную резистентность. Полноценная жизнедеятельность молочнокислых бактерий во влагалищном пространстве возможна в кислой среде, при отсутствии кислорода и при наличии в эпителии достаточного пула гликогена [97, 137, 149].

Ацидофильные микроорганизмы влагалища, лакто- и бифидобактерии, ферментируют глюкозу до алифатических жирных кислот, молочной и, в меньшей степени, уксусной. В силу своих химических свойств кислоты составляют нормальную физиологическую компоненту влагалищной жидкости и поддерживают необходимый уровень pH содержимого. Как правило, доля вырабатывающих молочную кислоту лактобактерий у женщин репродуктивного возраста, не имеющих гинекологических заболеваний, составляет 95-98% от общей массы вагинальной микрофлоры. Свою функцию защиты лактобактерии проявляют за счёт непосредственного антибактериального воздействия на

условно-патогенную микрофлору (УПМ), где активными действующими веществами выступают антибиотикоподобные продукты жизнедеятельности - бактериоцины и собственно молочная кислота. При этом образовавшийся оптимально-достаточный уровень лактата регулирует изменения рН в физиологическом диапазоне, значения которого могут быть небезопасными для влагалищной микробиоты, неустойчивой к воздействию кислой среды. Кислая среда является природно детерминированным нормальным фактором конкуренции лактобактерий с иными представителями влагалищной микрофлоры за возможность осуществлять в ней процессы жизнедеятельности: активизируя иммунную систему, вырабатывая при этом лизоцим, комплемент, секреторный SIgA и другие факторы местного иммунитета. Чрезвычайно важным является то, что кислые значения рН влагалища способствуют адгезии именно резидентной микрофлоры на поверхности клеток вагинального эпителия, оптимизируя доступ к питательному субстрату – гликогену эпителиальных клеточных слоев [30, 58, 71, 97, 143].

В целом, деятельность всех систем и процессов организма зависит от различных эндогенных и экзогенных факторов, в том числе от биологических и биохимических показателей жидкости влагалища, в частности уровня рН, который, в свою очередь, не постоянен у одной и той же женщины в течение одного менструального цикла. В соответствии с колебаниями уровня кислотности влагалищной жидкости изменениям подвержены и количественно-видовые характеристики вагинальной микрофлоры. Так, для периодов менструации и лактации характерен пониженный уровень эстрогенов. Как следствие, формируется своеобразная цепь взаимообусловленных «сниженных показателей» – во влагалищном эпителии снижается содержание гликогена, угнетается лактобациллярный пул, что, в свою очередь, ведёт к недостаточной выработке молочной кислоты. Данные процессы определяют тенденцию к ощелачиванию

среды влагалища, при этом УПМ получают не только необходимое для их метаболизма железо из гема эритроцитов, но и оптимальные для их жизнедеятельности условия среды обитания, что определяет создание условий для их локальной гиперколонизации [33, 35, 56].

Нарушения в регуляции микроэкосистемы влагалища и другие экзо- или эндогенные факторы могут становиться причиной серьезных осложнений, определяющих возникновение хронических инфекционных и дисбиотических процессов. Наиболее часто в практике гинеколога приходится сталкиваться с такими нозологическими формами как бактериальный вагиноз, вульво-вагинальный кандидоз (ВВК) и аэробный (неспецифический) вагинит (АВ) [77, 92, 103, 120, 151].

1.3. Методы диагностики бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз — это инфекционное не связанное с формированием воспалительной реакции состояние влагалищной микроэкосистемы, принципиально характеризующееся количественным снижением пула лактофлоры по отношению к общей микробной массе и её замещением на гиперколонизированное сообщество облигатно–анаэробных бактерий, концентрация которых в ряде случаев может достигать 10^9 — 10^{12} КОЕ/мл ВЖ.

Встречаемость бактериального вагиноза в группе заболеваний инфекционной патологии влагалища достаточно высока. Наибольший процент БВ — до 87% диагностируют при патологических белях; у беременных женщин — 15-37%; в целом же в популяции этот показатель составляет от 16 до 65% [4, 10, 33, 41, 76, 130].

Основным клиническим проявлением бактериального вагиноза являются обильные выделения с неприятным запахом гниющей рыбы, т.н. «аминовый запах». От 4 до 28% больных имеют торпидное течение заболевания, около половины —

бессимптомное и у 60% регистрируется рецидивирующий характер заболевания [44, 66, 80, 131, 136].

Диагностика бактериального вагиноза проводится в соответствии с критериями, представленными в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний, передаваемых половым путём в США (Center for Disease Control and Prevention 2015) [86, 110, 128].

Таковыми являются **критерии R. Amsel:**

- наличие белых с серым оттенком однородных выделений, которые равномерно покрывают стенки влагалища;

- ощелачивание среды влагалища ($\text{pH} > 4,5$). Считается, что щелочная среда ВЖ является во многом результатом уменьшения количества лактобактерий и значительным повышением уровня неспорообразующих ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов. Кровь, цервикальная слизь, сперма, находящиеся во влагалищном содержимом, могут исказить данные рН-метрии, определяя ложно положительный результат, характерный для БВ. Для выполнения рН-метрии используются универсальные индикаторные полоски с эталонной шкалой;

- положительный аминный тест (whiff test), который проявляется при добавлении 10% раствора КОН к влагалищным выделениям, с целью органолептической детекции летучих биогенных аминов, являющихся продуктом декарбоксилирования аминокислот анаэробными бактериями. Комплекс аминов является причиной формирования характерного гнилостного запаха.

Образуемый микроорганизмами углекислый газ необходим для повышения анаэробности среды влагалища. Значимое ощелачивание влагалищной жидкости при добавлении КОН способствует переходу кристаллов солей данных веществ в газообразные формы: триметиламин, метиламин, путресцин, диметиламин,

кадаверин. Результатом подобной микст трансформации является появление характерного рыбного запаха, определяемого органолептически;

- маркерным диагностическим признаком является обнаружение в мазке «ключевых» клеток (КК) – эпителиально-клеточно-микробных агломератов, сформированных представителями ассоциированной с БВ грам-вариабельной микрофлоры и дезинтегрированными клетками эпителия влагалища. В нативном мазке возможна детекция характерных для БВ подвижных вибрионоподобных микроорганизмов *Mobiluncus* spp., относящихся к маркерным для БВ микроорганизмам.

По причине того, что, ассоциированная с БВ микрофлора, является индигенной, т.е. собственной, но в норме, колонизирующей другие микроэкосистемы организма, основной лабораторный признак воспаления – клетки макрофагально-фагоцитарного ряда во влагалищном мазке присутствуют в количественном диапазоне нормы, в соотношении с клетками влагалищного эпителия 1:1.

Определение трёх из четырёх вышеуказанных диагностических признаков считают корректным и достаточным для постановки диагноза «бактериальный вагиноз» [1,20, 28, 89, 113, 133].

Критерии Nugent в зарубежной гинекологической практике для определения бактериального вагиноза наряду с критериями Амсея используют балльную систему оценки вагинальных мазков по Nugent. Этот метод основан на определении морфотипов, ассоциированных с БВ микроорганизмов, содержащихся в мазке, окрашенном по Граму.

Принцип данного метода заключается в том, что сумма значений шкалы <4 баллов указывает на отсутствие доминирования условно-патогенной микрофлоры и соответственно о здоровом состоянии микробиоценоза влагалища. 4-6 баллов – характерно для промежуточного состояния биоценоза между нормой и

патологией. Значения шкалы >6 свидетельствуют о признаках бактериального вагиноза [15, 32, 63, 75, 163].

Критерии Hay-Ison. Данные критерии также основаны на анализе вагинального мазка, окрашенного по Граму. В отличие от предыдущих критериев, показатели по Hay-Ison (степени от 0 до 4) дают более полную картину исследуемой микроэкосистемы.

0-я степень: не ассоциируется с БВ, состояние микроэкосистемы указывает на недавнюю антибиотикотерапию либо выраженное эстрогендефицитное состояние. *Lactobacillus* spp. не визуализируются, просматриваются только клетки влагалищного эпителия;

1-я степень (норма): доминируют морфотипы *Lactobacillus* spp.;

2-я степень (промежуточное состояние): микробиота неоднородная, немногочисленная, визуализируются морфотипы *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus*, *Gardnerella*;

3-я степень (бактериальный вагиноз): доминируют ключевые клетки, морфотипы *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*. Очень мало либо отсутствуют *Lactobacillus* spp.;

4-я степень: не ассоциируется с БВ, *Lactobacillus* spp. не визуализируются. Доминируют грамм-положительные кокки - микробиота, присущая аэробному вагиниту [96,100, 102].

Также в некоторых странах Европы применяют классификацию микроскопического мазка, предложенную в конце XX века бельгийским профессором Гилбертом Дондерсом [119].

Культуральный метод в определении бактериального вагиноза примечателен тем, что позволяет с максимальной точностью выявить количественно-видовое разнообразие влагалищной микроэкосистемы. Так, показателем имеющегося бактериального вагиноза будет высокий уровень

присутствия условно-патогенной микрофлоры на фоне угнетения лактобациллярного роста. Однако, культуральный метод для диагностики БВ малоприменим, поскольку его существенными недостатками являются продолжительность и высокая себестоимость. В большей степени использование данного метода диагностики рассматривается для научных целей [95,101].

Молекулярная диагностика бактериального вагиноза, основанная на методе мультиплексной количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), проводится в реальном времени т.е. позволяет количественно и качественно охарактеризовать микрофлору влагалища. На современном этапе в целях диагностики БВ и других расстройств влагалищного микробиоценоза широко используется тест Фемофлор-16. Преимущества данной системы заключаются в том, что метод позволяет определить широкий спектр бактериальной ДНК. Тест Фемофлор-16 показывает общую бактериальную массу (ОБМ), а также абсолютную и относительную концентрацию морфотипов: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas*, *Megasphaera* / *Veillonella* / *Dialister*, *Sneathia* / *Leptotrichia* / *Fusobacterium*, *Corynebacterium* / *Mobiluncus*, *Lachnobacterium* / *Clostridium*, *Atopobium vaginae*. Пропорциональные показатели присутствия выявленных бактерий, выраженные в логарифмической индикации результатов исследования, дают возможность определить общее состояние микробиоценоза влагалища, а именно, нормоценоз либо анаэробный/аэробный дисбиозы.

Метод позволяет определить факт присутствия и концентрацию таких микроорганизмов как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* и *Candida*, что представляется значимым для клинициста в контексте стратегии терапии. Сочетанное присутствие в микрэкосистеме влагалища спор грибов и

ассоциированных с БВ микроорганизмов часто становится причиной микотической суперинфекции.

Дисбиотические нарушения имеют градационный характер – умеренный или выраженный дисбиоз. Также разновидность дисбиоза зависит от степени доминирования определённого вида условно-патогенной микрофлоры – аэробный или анаэробный дисбиоз [33, 46, 60, 87, 108, 128].

Согласно принципам доказательной медицины, заключение лабораторного исследования является той информацией, на основе которой курирующий специалист может с высокой степенью вероятности поставить окончательный диагноз [42, 93, 153].

В ряде работ проведен сравнительный анализ точности методов диагностики БВ методом Amsel, Nugent и количественного ПЦР для *Gardnerella vaginalis*, *M.hominis*, лактобацилл. Материалом служили цервико-вагинальные смывы. Совпадение методов диагностики указанных выше наблюдалось в 75% случаев из 203 наблюдений. Вывод исследований заключался в том, что количественная ПЦР для определения *Gardnerella vaginalis*, *M.hominis*, лактобациллы значительно более чувствительна при диагностике БВ [60, 122, 128, 139].

Биоплёнки. В настоящее время установлено, что биоплёнка представляет собой конгломерат микроорганизмов в субстратном геле с локализацией на биологической поверхности. В этой среде бактерии тесно взаимодействуют между собой в том числе и посредством регуляторных молекул (кворумное взаимодействие), их клетки плотно прилегают друг к другу, что обеспечивает повышение сопротивляемости внешним неблагоприятным факторам [99, 105, 155].

Доминируют в биоплёнках при БВ *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Sneathia sanguinegens*, *Megasphaera* spp. В меньшей концентрации

обнаруживаются бактерии *Clostridium phylum*, *Megasphaera* и/или *Leptotrichia* и др. Очень часто лечение бактериального вагиноза оказывается малоэффективным, возможно возникновение рецидивов, с высокой степенью вероятности возможен переход болезни в хроническую форму. Исследователи объясняют это повышением адгезивности микроорганизмов с клетками эпителия, в результате чего образующийся бактериальный конгломерат приобретает дополнительную устойчивость к этиотропному воздействию препаратов. [21, 45, 61, 164].

Описанные выше методы лабораторной диагностики связаны с определенным сроком ожидания результатов, что создает затруднения в назначении лечения уже на первом визите к врачу.

В настоящее время перспективным является использование экстемпоральных тестов для диагностики БВ с цветовой индикацией и количественной интерпретацией результатов исследования. Их применение удобно как для клиницистов, так и для самих пациенток, поскольку данные тесты могут применяться с целью самоконтроля, а с позиций врача для мониторинга эффективности лечения. Также использование экспресс-тестов экономически выгодно. Тем не менее для большинства клиницистов остается не выясненной теоретическая сторона использования подобной диагностики на рабочем месте. С этих позиций данное исследование позволяет определить диагностическую значимость экстемпорального твердофазного метода в практике акушерско-гинекологического амбулаторного приема.

1.4. Методы лечения бактериального вагиноза

Методика лечения бактериального вагиноза была разработана в 80-90-е годы XX века. Первоначально предлагалось использование только этиотропных средств. В дальнейшем курс терапии стал подразделяться на два этапа.

Одним из основных принципов терапии БВ на первом этапе является эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов путем использования этиотропных препаратов. В качестве подобных средств традиционно используются фармакологические средства антибактериальной направленности эффективные в отношении ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов. Таковыми являются лекарственные формы на основе клиндамицина и 5-нитроимидазола. Эффективность вышеуказанных средств в режиме монотерапии на сегодняшний день, при катаральном учете в первый месяц после окончания терапии, не превышает 70%. В дальнейшем имеет место динамика существенного роста числа рецидивов. Определяется это тем, что вектор действия препаратов направлен только на уменьшение количественного присутствия БВ-ассоциированных бактерий. При этом восстановление пула собственных лактобактерий на фоне снижения конкуренции за питательные субстанции происходит далеко не всегда по причине изменения ведущих параметров микроэкосистемы влагалища, оптимизирующих среду обитания именно для БВ-ассоциированных микроорганизмов. Ключевым параметром является кислотность влагалища, концентрация глюкозы и молочной кислоты во ВЖ, а также гликогена в клетках влагалищного эпителия. Без восстановления этих показателей микроэкосистемы влагалища вопрос полноценной реабилитации пула резидентной ацидофильной микрофлоры становится проблематичным, а повторная колонизация ассоциированной с БВ микрофлорой – в высокой степени вероятной. Причиной тому является повторное заселение влагалища представителями микрофлоры из кишечного резервуара. В настоящее

время является доказанным тот факт, что у 80% женщин с БВ имеет место дисбактериоз кишечника [43, 69, 72, 96, 162].

Большое значение приобретают препараты, действие которых обеспечивает модуляцию pH влагалища, вследствие чего создаются физиологическая разность потенциалов кожных покровов и влагалищного эпителия неблагоприятная для адгезии и, соответственно, доступа к питательным субстратам для ассоциированных с БВ микроорганизмов. Напротив, подобная локальная модуляция кислотности оказывает положительный эффект колонизации, сохранившейся ацидофильной резидентной микрофлорой и привносимыми микробными трансплантатами во влагалищной микрэкосистеме. Данное направление перспективно поскольку одновременно с восстановлением pH и колонизацией влагалища нормофлорой создаются условия для восстановления других физиологических параметров влагалищной среды, соответствующие понятию «нормоценоз» [33, 35, 56].

Логичным продолжением первого этапа, направленного на подавление гиперколонизированной БВ-ассоциированной микрофлоры этиотропными препаратами является использование на втором этапе лечения не только модуляторов кислотности, но и одновременное назначение пробиотических штаммов лактобактерий. Ранние исследования профессора Киры Е.Ф. показали высокую эффективность такого подхода. Рассматривается фактор симбионтности пробиотиков сохранившимся представителям микроорганизмов собственного уникального лактобациллярного пула [31, 33].

1.5. Роль кислотосодержащих препаратов для коррекции микробиоценоза влагалища

Общепринятым в коррекции БВ является тот факт, что лечебная стратегия должна включать мероприятия, направленные на нормализацию уровня pH среды влагалища. Наиболее популярной в клинической и научной практике коррекции нарушений кислотности является местное назначение ацидосодержащих препаратов на основе молочной кислоты [22, 33, 51, 150, 159].

Считается, что молочная кислота способна восстанавливать кислую среду влагалища, препятствует размножению строгих анаэробных микроорганизмов, и реципрокно создает благоприятные условия для колонизации влагалища ацидофильной микрофлорой [6, 19, 50, 78].

Клинический эффект от применения подобных средств доказан. Однако требуется выяснение за счет чего происходит подобная положительная динамика.

Доказанным является то, что с позиций общепринятой теории «ферментативного катализа» продукты реакции тормозят активность катализирующих ее ферментных систем. В конкретном случае ферментной системой является сама лактобактерия с ее способностью гликолитически трансформировать глюкозу в лактат. По этой причине привнесение в среду влагалища в составе лекарственных форм экзогенной молочной кислоты должно снижать степень колонизационной активности ацидофильной микрофлоры, ингибируя метаболическую активность гликолитического ферментного комплекса. Вероятно, теоретический диссонанс и положительные практические результаты по применению препаратов с молочной кислотой после основного лечения бактериального вагиноза свидетельствуют о незавершённости научных разработок в данном направлении и требуют уточнения [56].

Показан клинический эффект от использования лактат-геля (pH=3,5) местно по 5 мл в течение недели, что оказалось сравнимо по эффективности с аналогичным по

длительности курсом приёма метронидазола из расчёта по 500 мг дважды в день [33, 53, 81, 123, 134].

Holst E., Brandberg A. предложили свою методику лечения БВ у беременных женщин. В частности, они апробировали интравагинальное введение лактат-геля с питательными компонентами для молочнокислой микрофлоры, имеющим $\text{pH}=3,8$. В течение недели десяти беременным женщинам гель вводили перед сном объемом в 5 мл. Важно отметить, что успешная терапия была закончена примерно за два месяца до родов, а мониторингирование результатов через неделю и через месяц после окончания лечения. Данное исследование позволило авторам сделать вывод о преимуществах (особенно в период беременности) местного применения лактат-геля в отличие от лечения таблетированными формами противомикробных препаратов [33, 134].

M. Mucci и C. Benvenuti для лечения БВ в состав вагинального геля наряду с молочной кислотой ввели пребиотик мальтодекстрин. Проведенное исследование показало клиническую безопасность при одновременной микробиологической и клинической эффективности. В частности, семидневный курс местного применения препарата пациентками с дисбиотическими нарушениями состава влагалищной микрофлоры либо с острым бактериальным вагинозом показал 88-100% положительную динамику [147].

Также показана эффективность комплексного лечения БВ с помощью поддерживающей терапии посредством внутривлагалищного использования буферного кислотного геля и одноразового применения орально 2 г тинидазола в сравнении со стандартной одноэтапной схемой терапии – внутривлагалищному введению препарата на основе клиндамицина фосфата в течение одной недели. [33, 34].

Одним из вариантов по замене локального использования молочной кислоты возможно применение вагинальных тампонов и гелей с активным действующим веществом. Ранее были разработаны, запатентованы и практически опробованы

подобные лечебно-гигиенические средства, в которых активным веществом была цитратная буферная пара [56]. Средство находится во влагалище в течение 12 часов, следовательно, воздействие активного вещества на микроэкосистемукратно увеличивается по сравнению с инстилляциями. Буферность воздействия позволяет длительно поддерживать необходимый физиологический уровень кислотности (рН 3,8 - 4,2). Известно, что подобный диапазон кислотности не является оптимальным и для функционирования протеолитических ферментов, ассоциированных с БВ микроорганизмов таких как сиалаза, муциназа, пролинаминопептидаза, максимум каталитической активности которых находится в слабо щелочной зоне. Данная группа ферментов определяет процессы деградации белков соединительной ткани и слизи, оптимизируя доступ поверхности дезинтегрированных эпителиальных клеток гиперколонизированным анаэробным микроорганизмам [142].

В контексте всех протекающих во влагалище биохимических процессов применение лимонной кислоты и её солей в качестве хелатора считается обоснованным и целесообразным, поскольку, являясь продуктом пируватдегидрогеназной реакции, тормозит её активность и тем самым увеличивает во влагалищной жидкости пул пировиноградной кислоты (ПВК) и лактата. Ограничение утилизации ПВК приводит к накоплению лактата – субстрата глюконеогенеза и, соответственно, ресинтеза глюкозы и гликогена. Восстановление нужного количества гликогена напрямую влияет на нормализацию биотопа влагалища с доминированием лактобактерий. Гликоген является основополагающим компонентом для гомоферментного брожения, обеспечивая энергией процессы размножения микробиоты. Вероятно, подобный механизм определяет эпителиотропное действие молочной кислоты в плане накопления внутриэпителиального гликогена и, опосредованно стимуляцию ацидофильного пула микрофлоры влагалища [57,58, 74,118,157].

Использование лекарственных средств, направленных на повышение уровня pH влагалищного содержимого, очевидно является перспективным направлением в терапии дисбиоза влагалища.

В качестве активного вещества для модуляции pH влагалища используется и аскорбиновая кислота.

Действие аскорбиновой кислоты не ограничивается только восстановлением кислотности ВЖ. Молекула данного витамина способствует стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, составляющих клеточного иммунитета, является коферментом энзимов, определяющих полноценность процессов коллагенообразования и тканевой регенерации.

В клинической практике используются вагинальные таблетки, содержащие 250 мг L-аскорбиновой кислоты ретардной формы, обеспечивающей дозированное выделение средства в течение 24 часов. Основное направление применения - лечение бактериального вагиноза. Однако в ходе лечения не редко регистрируется нежелательная реакция в виде микотической суперинфекции, проявляющейся в виде кандидозного вульвовагинита, цистита и локального зуда, что требует отмены препарата и назначения соответствующей этиотропной медикаментозной коррекции [62, 156].

Аскорбиновая кислота не обладает антисептическими свойствами в отличие от лактата, а уровень pH среды не влияет на возможность вегетации грибов из латентных спор в псевдомицелий с последующей манифестацией клинической симптоматики. Именно по этой причине применение вагинальной ретардной формы аскорбиновой кислоты для лечения кандидоза не имеет доказанной клинической значимости.

Иногда терапия бактериального вагиноза с использованием местного препарата, содержащего аскорбиновую кислоту, осложняется развитием кандидозного вульвовагинита. Причиной тому является то, что споры *Candida*

albicans могут латентно присутствовать в биоценозе влагалища при БВ без признаков клинической манифестации. Торпидность присутствия грибов определяется наличием количественного доминирования анаэробных микроорганизмов, препятствующих колонизации грибами. После лечения БВ численность представителей анаэробной микробиоты резко сокращается, ослабляется их сдерживающая функция в отношении *Candida albicans*, в аспекте пищевой конкуренции. Грибы могут проживать во влагалище в широком диапазоне pH, в том числе и оптимальном для роста ацидофильной микрофлоры. По этой причине локальное использование препаратов, содержащих аскорбиновую кислоты в режиме «по умолчанию» без предварительной детальной микробиологической диагностики не корректно. Это утверждение, по нашему мнению, распространяется на все кислотосодержащие препараты с направленностью на нейтрализацию биомолекул щелочной реакции [8, 47, 57].

Следует отметить, что основным критерием эффективности терапии БВ является купирование клинико-лабораторных признаков заболевания на фоне дисбиотических нарушений состава влагалищной микрофлоры. Важным с клинической точки зрения является длительность сохранения эффекта от лечения и профилактика рецидивов заболевания. Для этой цели после успешного лечения БВ необходимо проводить контрольное обследование пациенток в том числе и с катamnестическим мониторингом влагалищного биоценоза.

Выбор терапии определяется выраженностью процесса и длительностью заболевания, наличием сопутствующей патологии и факторов риска, а также таким важным психологическим условием, как комплаентность пациентки. При формировании пограничного состояния влагалищной микрэкосистемы, относящегося к категории «переходный биоценоз» коррекция возможна без использования этиотропных препаратов антибактериальной направленности, только группой локальных средств, позволяющих модулировать pH влагалища.

Подобный вариант терапии возможен при условии сохранения достаточного пула лактобактерий [37, 82, 88, 115].

Несмотря на распространенность патологии и относительную его доброкачественность, следует помнить, что дисбиотические нарушения состава влагалищной микрофлоры, особенно бактериальный вагиноз, ведут к инфекционным осложнениям. Это крайне опасно при проведении хирургических манипуляций, а также в дородовой, родовой и послеродовой периоды. Поэтому восстановление нормальных биофизических и биохимических параметров микроэкосистемы влагалища и, как следствие, микробной ацидофильной популяции требует серьезной кропотливой работы клиницистов и ответственного отношения пациенток [90, 91, 107, 142].

Несмотря на то, антибиотики остаются главным средством антимикробной терапии, они имеют существенный недостаток - их действие распространяется не только на патогенную микрофлору. Они способны негативно воздействовать на нормофлору влагалища, и, что не мало важно, одновременно повреждать биоценозы других органов и систем организма [135, 160]. Подобное воздействие настолько значимо, что даже после применения препаратов пробиотического плана восстановление биофизических и биохимических параметров микробиоценозов в рамках физиологической нормы происходит очень медленно, затруднены процессы образования особых биомолекул, обеспечивающих кворумное взаимодействие между представителями нормофлоры. Сохраняется риск того, что сформировавшееся неустойчивое состояние с ориентировкой развития на нормоценоз трансформируется с позиций оптимума для колонизации влагалища патогенной микрофлорой, что клинически проявляется рецидивом заболевания. Частота повторных случаев бактериального вагиноза прямо пропорциональна временному интервалу после проведенного лечения и профилактических

мероприятий: 15-30 % через 1-3 месяца и 50-70 % через 6 месяцев [11, 38, 83, 111].

Таким образом, кислая среда влагалищного содержимого является физиологичной и, соответственно, наиболее благоприятной для существования резидентных лактобактерий и в то же время останавливает колонизационную активность патогенной микрофлоры. Именно по этой причине научные интересы врачей и фармакологов сопряжены с разработками патогенетически обоснованных методов коррекции микроэкосистемы влагалища, способствующих доведению до физиологической нормы и длительному поддержанию его кислой среды, как наиболее значимого интегрального показателя физиологического состояния микроэкосистемы влагалища, макрокритерием которого является присутствие количественно и качественно полноценного по составу пула ацидофильной микрофлоры.

В первой декаде XXI века продолжился научно обоснованный поиск эффективных средств лечения БВ. И в этой связи явились разработки средства, содержащего рацемат молочной кислоты в дозе 100 мг в виде вагинальных свечей. Такая дозировка позволяет корректировать рН влагалищной жидкости до показателей 3,5-4,5 [42, 54, 94].

Существует в том числе и потребность определения возможности системного назначения средств, способных проводить коррекцию кислотности влагалища. Возможность подобного подхода базируется на том, что в эпителии влагалища ранее была обнаружена высокая активность фермента карбоангидразы, сопоставимая с таковой в почечной паренхиме. Данный фермент отвечает за поддержание кислотности и осмолярности мочи, регулируя кислотно-основное равновесие в кровяном русле. С высокой долей вероятности подобная метаболическая регуляция затрагивает и метаболически активные слои эпителия влагалища [56, 116].

Таким образом очевидно, что бактериальный вагиноз, как часто встречающаяся нозологическая форма является важной проблемой, стоящей перед акушерско-гинекологической наукой. Наряду с достаточно отлаженной по эффективности клинико-лабораторной диагностикой и разработанной стратегией этиотропной терапии, важным является создание, теоретическое обоснование и внедрение в клиническую практику эффективных средств, действие которых направлено на коррекцию патогенетических нарушений микроэкосистемы влагалища, что и определило выбор цели, постановку задач и разработку дизайна настоящего исследования.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП.

На основании результатов предварительного клинико-лабораторного обследования, включавшего количественную и качественную детекцию на основе ДНК типирования присутствия представителей влагалищной микробиоты с использованием тест-систем Фемофлор – 16 и Фемофлор-Скрин, бактериоскопического изучения влагалищных нативного и окрашенного мазков, в исследование включали пациенток, которым был выставлен диагноз «бактериальный вагиноз». Микст инфицирование хламидиями, уреамикоплазмами, трихомонадами, грибами, а также бессимптомное кандидоносительство являлось причиной не включения в исследование.

В соответствии с критерием включения объектом данного исследования послужили 162 женщины репродуктивного возраста, обратившихся за гинекологической помощью или с целью проведения профилактического обследования. Возрастной диапазон пациенток от 18 до 43 лет. Средний возраст составил $32,51 \pm 7,5$ лет. Из 162 пациенток было выделена контрольная группа, состоящая из 30 здоровых женщин, проходивших диспансерное обследование, остальным 132 женщинам на основании клинических и лабораторных признаков был поставлен диагноз «бактериальный вагиноз».

В зависимости от методики и схемы лечения курируемые пациентки были распределены способом рандомизации на четыре группы.

Первая схема лечения (1-я группа) n=33. В лечебных целях использовали одноэтапную комбинированную терапию: метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день per os в течение 10 дней + одновременное назначение свечей с пробиотиком в дозе не менее 10^8 КОЕ 10 дней. Общий курс лечения – 10 дней.

Вторая схема лечения (2-я группа) n=31. В лечебных целях использовали одноэтапную комбинированную терапию: метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в

день per os в течение 10 дней + одновременное назначение свечей с пробиотиком в дозе не менее 10^8 КОЕ и влагалищных свечей с молочной кислотой в дозе 100 мг дважды в день. Общий курс лечения – 10 дней.

Третья схема лечения (3-я группа) n=32. В лечебных целях использовали одноэтапную комбинированную терапию: метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день per os в течение 10 дней + одновременное назначение свечей с пробиотиком в дозе не менее 10^8 КОЕ, влагалищных свечей с молочной кислотой в дозе 100 мг дважды в день и системное назначение аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (троекратно по 100 мг). Общий курс лечения – 10 дней.

Четвертая схема лечения (4-я группа) n=36. В лечебных целях использовали одноэтапную комбинированную терапию: метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день per os в течение 10 дней + одновременное назначение влагалищных таблеток с пробиотиком в дозе не менее 10^8 КОЕ, влагалищных свечей с молочной кислотой в дозе 100 мг дважды в день и системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (троекратно по 100 мг) с последующей пролонгацией приема аскорбиновой кислоты в монорежиме, суточной дозой в 300 мг на протяжении 3 месяцев.

Группы объединяли пациенток, сопоставимых гинекологическому статусу, симптомокомплексу основного заболевания и результатам лабораторных исследований. По основным характеристикам изучаемые группы не отличались между собой (Рисунок 2).

Таким образом, по основным характеристикам: по возрасту, анамнестическим характеристикам, использованию средств контрацепции-обследуемые группы не отличались друг от друга.

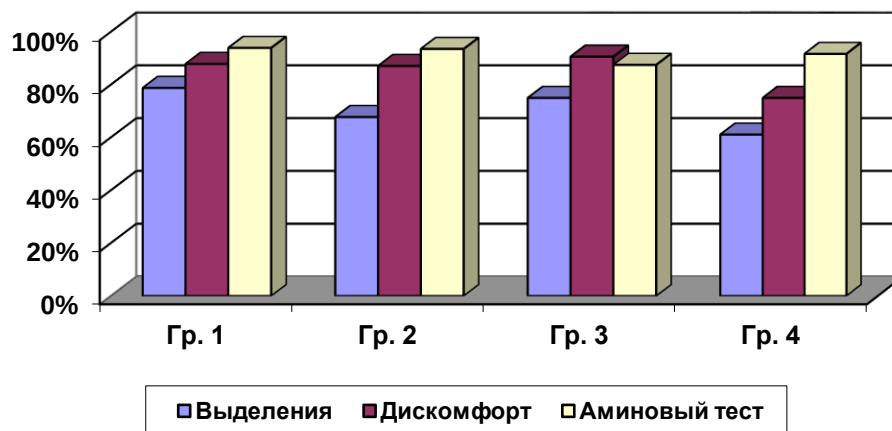


Рисунок 2 - Встречаемость симптомов БВ в исследуемых группах до лечения

Во всех четырех группах ключевые клетки были обнаружены у 100 % женщин при микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого, а также уровень лейкоцитов у всех пациенток составил 5-7 в поле зрения. При проведении молекулярно-генетического исследования Фемофлор-16 у всех пациентов всех 4 групп было установлено заключение «дисбиоз» в 100% случаев. Содержание внутриклеточного гликогена во влагалищном эпителии на уровне в $2,04 \pm 0,24$ ед. СЦК. В контрольной группе здоровых жалобы на патологические выделения из влагалища, дискомфорт отсутствовали. Показатели аминного теста, «ключевых клеток» и содержания лейкоцитов во влагалищном мазке соответствовали нормальным значениям. Содержание внутриклеточного гликогена во влагалищном эпителии на уровне в $2,87 \pm 0,24$ ед. СЦК.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЖИДКОСТИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ.

Влагалищная жидкость является интегральной средой влагалищной микрэкосистемы. Ее компоненты во многом определяют количественный и качественный состав микробиоты. В соответствии с задачами исследования проведена оценка возможности выполнения и определение клинической значимости экстемпорального исследования некоторых показателей ВЖ при помощи отечественной инновационной твердофазной диагностической системы.

Выявленные изменения позволили теоретически обосновать и клинически проверить эффективность применения терапевтических схем в виде одноэтапного использования системного этиотропного препарата и реабилитационного комплекса, включающего системные и местные средства терапии, обеспечивающие микробную трансплантацию и метаболическую реабилитацию звеньев микрэкосистемы влагалища с определением вероятности достижения стойкого клинического эффекта в зависимости от используемой схемы лечения бактериального вагиноза.

3.1. Результаты исследования биохимического состава ВЖ с помощью экстемпоральной твердофазной тест-системы.

Во влагалищной жидкости содержатся органические и неорганические вещества. Одни являются постоянными составляющими, другие попадают только после поступления в организм из вне. В конце XX века отечественными исследователями впервые было доказано, что ВЖ по своему биохимическому составу является диагностически значимым биологическим объектом [30,56].

В Таблице 3 представлены сводные результаты биохимического анализа ВЖ.

ТАБЛИЦА 3 - Биохимический количественный состав ВЖ у здоровых пациенток и у пациенток с диагнозом БВ в репродуктивном возрасте.

Показатели	Здоровые пациентки	Пациентки с БВ
рН	4,05±0,09	6,31±0,42
	4	6
	[4-4,2]	[5,8– 7,0]
Белок (г/л)	0,86±0,68	2,21 ± 0,98
	1	3
	[0-4]	[1– 3]
Глюкоза (мм/л)	4,43± 1,40	0,13 ± 0,59
	4,43	0
	[2,8-5,6]	[0 – 2,8]
Аскорбиновая кислота (мг/дл)	0,00±0,00	0,00 ± 0,00
	0	0
	[0 – 20]	[0 – 0]
Лейкоциты (Л/мкл)	3,87± 6,67	1,59 ± 4,64
	0	0
	[0 – 15]	[0 – 15]

Очевидно, что твердофазные диагностические экспресс-методы количественного определения ряда метаболитов могут быть адаптированы с целью изучения лабораторных параметров ВЖ непосредственно на рабочем месте врачом акушером-гинекологом. Специально для реализации цели, в соответствии с задачами нашего исследования, была разработана методология изучения 5 показателей ВЖ и создана твердофазная тест - система количественного биохимического экспресс-анализа кислотности влагалища, содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов. Подобная тест-система проста в использовании и может применяться как здоровыми женщинами с целью самодиагностики, так и пациентками с инфекционно-воспалительными и дисбиотическими заболеваниями влагалища. В соответствии с намеченной целью

и поставленными задачами исследования в качестве объекта использовался материал от условно здоровых женщин больных БВ.

Результаты исследования pH во ВЖ в норме и при БВ

Среди всех биохимических параметров ВЖ наиболее хорошо изучена кислотность влагалища, которая в диапазоне физиологических значений поддерживается резидентной ацидофильной микрофлорой, а именно метаболически генерируемым пулом молочной кислоты. Метаболическая активность влагалищного эпителия также направлена на модуляцию кислотности и осмолярности ВЖ. Ранее было установлено, что клетки влагалищного эпителия, подобно клеткам почечных канальцев имеют высокую активность карбоангидразы. Карбоангидраза – цитоплазматический фермент, обеспечивающий поддержание двух важнейших параметров – кислотности и осмолярности биологической жидкости. Вероятно, сопоставимое присутствие данного фермента в указанных локусах объясняется одним эмбриональным источником [55,57].

Оптимальный уровень pH ВЖ у здоровых женщин находится в пределах значений 3,8 – 4,2. В нашем исследовании у здоровых женщин уровень pH во влагалище составил $4,05 \pm 0,09$, тогда как при БВ величина данного показателя достоверно значимо возростала до $6,31 \pm 0,42$ ($p < 0,001$). Новым в этой части работы явилось то обстоятельство, что измерение pH производилось одновременно с другими показателями биохимического состава ВЖ. Очевиден тот факт, что сдвиг pH ВЖ в щелочную сторону сочетается с клинически установленным увеличением количества влагалищной жидкости и появлением неприятного «аминового запаха» за счет метаболической активности, ассоциированных с БВ анаэробных микроорганизмов и образования, в результате декарбоксилирования аминокислот, летучих аминов [56, 127, 152].

Результаты исследования содержания белка во ВЖ в норме и при БВ

Белки играют важную роль в обеспечении всех составляющих метаболизма организма человека. Любые изменения функции белков приводят к нарушениям функциональной активности органов и систем и, соответственно, формированию патологических состояний. Среднее количество белка в содержимом влагалища по сравнению с плазмой крови не велико, и количественно составляет 1,0-1,8 г/л. Содержание белка во ВЖ зависит от состояния слизистой оболочки, а именно наличия или отсутствия местной воспалительной реакции, интенсивности синтетических и цитолитических процессов в эпителии, количества микроорганизмов.

В настоящем исследовании с помощью твердофазных диагностических тест-полосок экстремально определялась величина общего количества белка во влагалищной жидкости у здоровых и больных БВ женщин без идентификации по конкретным белковым фракциям.

Концентрация общего белка во ВЖ здоровых женщин составила $0,86 \pm 0,68$ г/л при БВ этот показатель был достоверно выше и составил $2,21 \pm 0,98$ г/л ($p < 0,001$).

Подобные изменения содержания белка могут быть обусловлены гиперколонизированным микробным сообществом, а именно белками лизированных микробных клеток. Возможно, определенный вклад вносят белки и ферменты эксфолиированных клеток поверхностного эпителия, но подобный физиологический лизис происходит и в условиях влагалищного нормоценоза. Воспалительный генез повышенного содержания белка мало вероятен по причине отсутствия клинических и лабораторных (лейкорей) признаков соответствующей реакции.

Результаты исследования содержания глюкозы во ВЖ в норме и при БВ

Глюкоза важная углеводная молекула, которая является мономерной единицей гликогена - полисахаридной макромолекулы животного происхождения. Как составляющая метаболизма, она участвует в обменных процессах организма в качестве пластического материала и субстрата важнейших энергообеспечивающих циклов.

В живом организме одна молекула глюкозы в аэробных условиях цикла трикарбоновых кислот дает 36 молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В анаэробном цикле энергообеспечения - гликолизе, наиболее актуальном для метаболических процессов, протекающих в условиях микроэкосистемы влагалища, генерируется четыре молекулы АТФ, и, что важно - две молекулы молочной кислоты.

В микроэкосистеме влагалища лактат образуется в результате метаболической активности ацидофильной микрофлоры. Симбионтные лактобактериям бифидобактерии в результате утилизации глюкозы продуцируют 1 молекулу молочной и 1 молекулу уксусной кислот, что определяют возможность присутствия легкого уксусного оттенка запаха влагалищного отделяемого [23].

В результате исследования было установлено, что концентрация глюкозы во ВЖ была достоверно ($p < 0,001$) ниже при БВ, чем у здоровых женщин и составила, соответственно $0,13 \pm 0,59$ мМ/л и $4,43 \pm 1,40$ мМ/л. Снижение содержания глюкозы при БВ может косвенно свидетельствовать либо о существенном повышении использования данного метаболита в качестве питательного субстрата гиперколонизированной, ассоциированной с БВ, микрофлорой, либо о снижении локальных субстратных резервов во влагалищном эпителии.

Однако при интерпретации результатов исследования следует учитывать, что уровень глюкозы в биологических жидкостях, и, в частности, во ВЖ может

повышаться при диабете, а также – при приеме определенных медикаментов – седативных средств, анестетиков, препаратов, обладающих гипергликемическим эффектом.

Результаты исследования содержания аскорбиновой кислоты во ВЖ в норме и при БВ

В состав твердофазной тест-системы входит диагностическая компонента, позволяющая определять концентрацию аскорбиновой кислоты во ВЖ. Аскорбиновая кислота (АК), являясь витамином, лимитирующим протекание важнейших биохимических реакций, чрезвычайно важна для полноценного функционирования живого организма. Значимым для метаболизма является её биологически детерминированный изомер - *L*-аскорбиновая кислота (витамин С). Известно, что потребности организма человека и приматов обеспечиваются исключительно экзогенными источниками, а именно пищевыми продуктами и витаминно-минеральными комплексами. До настоящего времени в микробиоме человека не обнаружен микроорганизм, способный продуцировать аскорбиновую кислоту. Потребности среднестатистического человека в сутки составляют 70 мг витамина. Известно, что избыточные количества аскорбиновой кислоты выделяются с мочой в неизменном виде. Наличие АК во ВЖ ни в контрольной группе женщин, ни в группе с БВ не выявлено.

Заслуживает отдельного внимания то, что при формировании контрольной группы у 4 здоровых женщин было выявлено присутствие аскорбиновой кислоты во влагалищной жидкости в верифицируемых концентрациях. При детальном выяснении было установлено, что данные пациентки в целях профилактики острых респираторных заболеваний использовали большие дозы аскорбиновой кислоты количественно от 300 до 1000 мг в сутки. Этот факт свидетельствует о том, что прием продуктов с высоким содержанием АК или фармакологических

витамино-минеральных комплексов, содержащих витамин С, определяет повышение концентрации этого вещества не только в моче, но и во ВЖ.

Очевидно, что это связано с активной экскреторной функцией метаболически активных слоев эпителия влагалища. В результате проведенного дополнительного исследования было установлено, что минимальная доза, позволяющая в определенной степени модулировать кислотность влагалищной жидкости благодаря поступлению в локус, при системном пероральном приеме соответствует 300 мг. Увеличение дозы, по нашему мнению, не оправдано поскольку длительный прием аскорбиновой кислоты количественно превышающих физиологическую норму в 70 мг может приводить к избыточному закислению мочи, формированию мочекишечного диатеза и образованию микролитов в почках.

Результаты исследования содержания лейкоцитов во ВЖ в норме и при БВ

Традиционно определение количества лейкоцитов в биологических жидкостях таких как кровь, моча, ликвор и др. выполняется либо путем визуального учета присутствия форменных элементов в мазках или в счетных камерах под микроскопом, либо в специальных апертурных анализаторах.

Для решения задачи нашего исследования определение количества лейкоцитов во ВЖ осуществляли с помощью специальной твердофазной индикаторной системы. Принцип проведения анализа заключался в реакции диагностикума на эстеразу полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов. Эстераза разлагает реагент, образуемая молекула вступает в реакцию с солью диазония, образуя соединение сиреневой окраски. Интенсивность окрашивания индикаторной полоски соответствует определенному количественному содержанию нейтрофильных гранулоцитов в исследуемой пробе.

Известно, что увеличенное по сравнению с нормой количество лейкоцитов в крови или моче является признаком инфекционно-воспалительного процесса. При микроскопии влагалищного мазка обнаружение >20 лейкоцитов в поле зрения, на фоне снижения соотношения с эпителиальными клетками 1:1, расценивается как лабораторное подтверждение локального воспаления.

В результате исследования установлено, что у здоровых женщин с помощью данного теста лейкоциты во ВЖ не обнаруживались или обнаруживались следы, соответствующие значениям диапазона «0-15» контрольной шкалы. При бактериальном вагинозе лейкоциты также не определялись или определялись следы значения диапазона «0-15» контрольной шкалы. Результаты экстремпоральной диагностики сравнивалась с результатами исследования методом световой микроскопии, где показатель присутствия лейкоцитов не превышал диапазон от 0 до 7 в поле зрения. Таким образом установлено практически полное совпадение результатов, полученных при использовании обоих методов.

Резюмируя результаты исследования эффективности лабораторного теста т.н. «сухого» экспресс-анализа можно констатировать, что система Кольпо-тест-Комплекс 5 является быстрым и информативным лабораторным методом мониторингирования состояния микроэкосистемы влагалища и позволяет проводить дифференциальную диагностику между состояниями нормы, БВ и воспалительным процессом во влагалище специфической и неспецифической этиологии непосредственно на рабочем месте.

ГЛАВА 4

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ ОДНОЭТАПНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ И РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БВ.

Анализ динамики клинических и лабораторных показателей при БВ стал основой для разработки и определения эффективности схем одноэтапного лечения бактериального вагиноза, на основе одновременного использования этиотропного антибактериального средства и препаратов, направленных на восстановление пула ацидофильной микрофлоры (микробных трансплантантов), а также применения средств, действие которых направлено на реабилитацию функциональной активности звеньев микроэкосистемы влагалища, что способствует колонизации резидентной ацидофильной микрофлоры.

4.1. Основные показатели и степень выраженности признаков БВ на первом (скрининговом) визите

Признаки БВ в исследуемых группах регистрировались в соответствии с критериями Амсея. В Таблице 4 представлены основные показатели и степень выраженности клинических признаков БВ в исследуемых группах на этапе первичной диагностики, до начала лечения. Из результатов, представленных в таблицах видно, что по основным клиническим и лабораторным признакам БВ группы были сопоставимы.

ТАБЛИЦА 4 - Встречаемость клинико-лабораторных признаков БВ в исследуемых группах до лечения

Показатель	Группа 1 N=33	Группа 2 N=31	Группа 3 N=32	Группа 4 N=36
Обильные влагалищные выделения	92,79%	89,74%	94,00%	89,11%
Дискомфорт	87,88%	87,10%	90,63%	85,00%
Аминовый тест	93,94%	93,55%	87,50%	91,67%
Ключевые клетки	100%	100%	100%	100%
СЦК (ед СЦК)	2,07±0,24	1,97±0,24	2,02±0,24	97±0,24
Лейкоциты во влагалищном мазке	5- 7 в п\зр	5-7 в п/зр	5- 7 в п\зр	5- 7 в п\зр
Дисбиоз	100%	100%	100%	100%

Было проведено исследование микробиологического состава влагалищного отделяемого, в целях количественной и качественной оценки микробиологического сообщества. Результаты представлены в Таблице 5.

ТАБЛИЦА 5 - Количественная и качественная характеристика микробного пейзажа в группах больных БВ перед началом терапии (Фемофлор-16)

Lg числа бактерий методом ПЦР [медиана; верхний-нижний квартили]					
Микроорганизмы	Группа 1 (N=33)	Группа 2 (N=31)	Группа 3 (N=32)	Группа 4 N=36	P
Общая бактериальная масса	7,27±3,65 [6,4-10,9]	7,23±3,73 [6,6-10,9]	7,02±4,21 [6,1-10,8]	7,27±3,15 6,4-10,9]	874
Lactobacillus	1,95±2,53 [0,0-6,1]	1,78±2,27 [0,0-6,3]	1,08±2,07 [0,0-5,8]	1,68±2,2 [0,0-6,0]	844
Enterobacterium	1,44±1,57 [0,0-2,8]	1,65±1,72 [0,0-2,1]	1,30±1,82 [0,0-1,9]	1,54±1,57 [0,0-2,6]	173
Streptococcus spp.	2,0±2,35 [0,0-3,4]	1,38±1,74 [0,0-2,5]	1,84±1,2 [0,0-3,4]	1,98±1,74 [0,0-2,5]	0,111
Staphylococcus spp.	1,36±2,02 [0,0-1,2]	1,05±1,61 [0,0-2,0]	1,13±1,98 [0,0-1,7]	1,15±1,61 [0,0-1,6]	0,9951
Gardnerella/ Prevotella bivia	4,1± 2,63 [0,0-5,4]	3,6±2,47 [0,0-4,8]	4,0±2,67 [0,0-5,1]	3,5±2,27 [0,0-4,6]	0,725
Sheathia spp. / Leptotrichia pp.	1,03± 2,1 [0,0-1,1]	0,79± 1,81 [0,0-1,0]	0,85± 1,91 [0,0-1,0]	0,87± 1,81 [0,0-1,1]	0,4273
Megasphaera spp/ Veillonella	1,65± 2,55 [0,0-2,5]	1,0±6 2,18 [0,0-1,6]	1,83± 2,24 [0,3-4,1]	1,55± 2,15 [0,0-2,5]	0,0762
Lachnobacterium spp./ Clostridium	1,34± 1,85 [0,0-3,4]	0,5±0 1,20 [0,0-0,5]	0,76± 1,37 [0,0-1,2]	0,78± 1,37 [0,0-1,2]	0,0331
Mobiluncus spp.	1,44± 1,83 [0,0-2,11]	1,51 ±2,21 [0,0-3,2]	1,26 ±1,72 [0,0-2,1]	1,61 ±2,22 [0,0-3,0]	0,9905
Peptostreptococcus spp.	1,17± 1,94 [0,0-1,8]	1,45± 1,48 [0,0-3,6]	1,70± 2,13 [0,0-4,1]	1,12± 1,94 [0,0-1,8]	0,5164
Atopobium vag.	2,69± 2,56 [0,0-4,1]	2,68± 2,56 [0,0-3,6]	2,14± 2,29 [0,0-4,1]	2,66± 2,54 [0,0-3,2]	0,1094
Mycoplasma	0 [0-0]	0,0 [0-0]	0,0 [0-0]	0 [0-0]	0,3562
Ureaplasma	0 [0-0]	0[0-0,0]	0,0 [00,0]	0 [0-0]	0,6191
Candida	0,0 [0-0]	0[0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	1,000

При сравнении количественно-видового состава вагинальной микрофлоры до начала терапии было установлено, что между группами по показателю «общая бактериальная масса» статистически значимых различий не выявлено, медиана общей бактериальной массы составляла $Lg10^{7,02-7,27}$. При этом количественное присутствие лактобактерий было значительно сниженным и соответствовало значениям в $Lg10^{1,08-1,95}$.

Напротив, группа БВ ассоциированных микроорганизмов *Gardnerella/Prevotella bivia* количественно была достоверно выше присутствия лактобактерий и в исследуемых группах количественно соответствовало $Lg10^{3,5-4,1}$. Другие группы БВ-ассоциированных микроорганизмов также определялись, но количественные показатели не имели статистически значимых отклонений от значений, соответствующих норме.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов можно сделать вывод, что по всем критериям диагностики БВ (рН, аминотест, ключевые клетки, обильные жидкие выделения) и другим показателям выраженности патологического процесса имелись отклонения от нормальных значений у всех обследованных больных. Особенно значимы были изменения количественного состава микрофлоры влагалища. Так, на фоне достоверно не отличающихся средних показателей общей бактериальной массы средние значения титра лактобактерий были значимо снижены, тогда как БВ-ассоциированные микроорганизмы значительно количественно преобладали в общем микробном пуле влагалищной микрофлоры. После анализа полученных в результате обследования, проводимого на первом визите данных, и включения пациентки в исследования на втором визите назначалась определенная терапевтическая схема и проводился соответствующий инструктаж пациенток.

4.2. Оценка эффективности лечения БВ с одноэтапным использованием метронидазола и пробиотика

В 1-й группе лечение назначалось на втором визите и проводилось в один этап одновременным назначением метронидазола дозой в 500 мг 2 раза в день 10 дней перорально и вагинальных свечей с пробиотиком, содержащих не менее 10^8 КОЕ лактобактерий. Для этой группы на третьем визите проводилась оценка результатов сразу после окончания терапии БВ, затем производился контроль результатов через 1 месяц и 3 месяца после окончания лечения.

Показатели выраженности симптомов БВ после окончания курса терапии, через 1 месяц после окончания лечения и через 3 месяца после лечения представлены в Таблице 6.

ТАБЛИЦА 6 – Основные показатели для оценки эффективности терапии БВ в группе с использованием метронидазола и вагинальных свечей с пробиотиком

Показатель	Визит 3 N=33	Визит 4 N=31	Визит 5 N=20
Наличие жалоб	2 (6,06%)	10 (30,30%)	14 (70,0%)
Наличие выделений	2 (6,06%)	10 (30,30%)	14 (70,0%)
Наличие дискомфорта	2 (6,06%)	10 (30,30%)	14 (70,0%)
Наличие ключевых клеток в мазке	2 (6,06%)	10 (30,30%)	14 (70,0%)

Продолжение Таблицы 6

Показатель	Визит 3 N=33	Визит 4 N=31	Визит 5 N=20
Положительный аминовый тест	2 (6,06%)	10 (30,30%)	14 (70,0%)
pH	4,33±0,55 [3,8-6,5]	4,82±0,99 [3,8-6,5]	5,63±0,54 [4-6,5]
СЦК	2,21±0,19; [1,8-2,4]	2,17±0,37; [1,8-2,5]	2,14±0,40; [1,9-2,4]
Лейкоциты в мазке	5-7 в п/зр [3-7]	5-7 в п/зр [3-7]	5-7 в п/зр [3-7]
Дисбиоз	2 (6,06%)	10 (30,30%)	14 (70,0) %

Из представленных в таблице 7 данных видно, что имела место положительная динамика по основным изучаемым показателям. После лечения выраженность клинической симптоматики БВ имела тенденцию к снижению, но сохранялась у 2 (6,06%) пациенток, через месяц после окончания лечения процент рецидивов составил 10 (30,30%), а рецидив БВ через 3 месяца был зарегистрирован у 14 (70,0%) катamnестически обследованных женщин.

В результате оценки изменения клинико-лабораторных показателей, было установлено, что непосредственно сразу по окончании лечения имеет место тенденция к положительной динамике по таким показателям как pH ВЖ, аминовый тест, количество ключевых клеток во влагалищном мазке. Тем не менее, по такому показателю как содержание гликогена в клетках влагалищного эпителия достоверно значимых изменений обнаружено не было.

В результате катамнестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась отрицательная динамика, которая расценивалась как рецидив и требовала повторного лечения. Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения, можно сделать вывод, что 10-дневная схема терапии БВ с применением метронидазола 500 мг 2 раза в сутки перорально и одновременным одноэтапным использованием вагинальных свечей с пробиотиком имеет достаточно выраженный клинический эффект непосредственно сразу после завершения терапевтического курса. Мониторинг результатов свидетельствует о высокой вероятности рецидивирования заболевания.

4.3. Оценка эффективности лечения БВ в группе с одноэтапным использованием метронидазола, вагинальных свечей с пробиотиком и вагинальных свечей, содержащих молочную кислоту

Лечение назначалось на втором визите и проводилось в один этап одновременным назначением метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней перорально, вагинальных свечей с пробиотиком, содержащих не менее 10^8 КОЕ лактобактерий и влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты два раза в день. В этой группе на третьем визите проводилась оценка результатов сразу после окончания терапевтического курса, катамнестический учет эффективности лечения проводился через 1 месяц и через 3 месяца после окончания лечения.

Показатели выраженности симптомов БВ после окончания курса терапии, через месяц после окончания лечения и через 3 месяца после лечения представлены в Таблице 7.

ТАБЛИЦА 7 – Динамика клинико-лабораторных показателей оценки эффективности терапии БВ в группе с использованием метронидазола, вагинальных свечей с пробиотиком и свечей с молочной кислотой

Показатель	Визит 3 N=31	Визит 4 N=29	Визит 5 N=20
Наличие жалоб	2 (6,45%)	7 (24,14%)	8 (40,0%)
Наличие выделений	2 (6,45%)	7 (24,14%)	8 (40,0%)
Дискомфорт	2 (6,45%)	7 (24,14%)	8 (40,0%)
Наличие ключевых клеток в мазке	2 (6,45%)	7 (24,14%)	8 (40,0%)
Положительный аминовый тест	2 (6,45%)	7 (24,14%)	8 (40,0%)
pH	4,33±0,54 [3,8-5,8]	4,59±0,93 [3,8-6,5]	5,38±1,12 [3,8-6,5]
СЦК	2,56±0,26 [2,0-2,8]	2,48±0,38 [2,0-2,8]	2,15±0,41 [1,9-2,7]
Лейкоциты в мазке	5-7 в п/зр	5-7 в п/зр	5-7 в п/зр
Дисбиоз	2(6,45) %	7 (24,14%)	8 (40,0%)

Из представленных в Таблице 7 данных видно, что имела место положительная динамика по основным изучаемым показателям. После лечения выраженность клинической симптоматики БВ имела тенденцию к снижению, но сохранялась у 2 (6,45%) пациенток, через месяц после окончания лечения рецидивов заболевания имел место у 7 (24,14%) пациенток, а рецидив БВ через 3

месяца был зарегистрирован у 8 (40,0%) катamnестически обследованных женщин.

В результате оценки изменения клинико-лабораторных показателей, было установлено, что непосредственно сразу по окончании лечения имеет место тенденция к положительной динамике по таким показателям как pH ВЖ, аминовый тест, количество ключевых клеток во влагалищном мазке и СЦК по содержанию гликогена в клетках эпителия. В результате катamnестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей. Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения, можно сделать вывод, что 10-дневная схема терапии БВ с применением метронидазола 500 мг 2 раза в сутки перорально и одновременным одноэтапным использованием вагинальных свечей с пробиотиком и молочной кислотой имеет достаточно выраженный клинический эффект непосредственно сразу после завершения терапевтического курса. Мониторинг результатов свидетельствует о высокой вероятности рецидивирования заболевания.

4.4. Оценка эффективности лечения БВ в группе с одноэтапным использованием метронидазола, вагинальных свечей с пробиотиком, влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты с системным назначением аскорбиновой кислоты

Лечение назначалось также на втором визите и проводилось в один этап одновременным назначением метронидазола дозой в 500 мг 2 раза в сутки 10 дней перорально, вагинальных свечей с пробиотиком, содержащим не менее 10^8 КОЕ лактобактерий и влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты два раза в день с системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день

(троекратно по 100 мг). В этой группе на третьем визите проводили оценка результатов сразу после окончания терапевтического курса, катамнестический учет эффективности лечения проводился через месяц и через 3 месяца после окончания лечения.

Показатели выраженности симптомов БВ после окончания курса терапии, через месяц и через 3 месяца после лечения представлены в Таблице 8.

ТАБЛИЦА 8 – Динамика клинико-лабораторных показателей оценки эффективности терапии БВ в группе с использованием метронидазола, влагалищных свечей с пробиотиком, влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты и системного назначения аскорбиновой кислоты

Таблица 8

Показатель	Визит 3 N=32	Визит 4 N=30	Визит 5 N=25
Наличие жалоб	1 (3,12%)	2 (6,66%)	8 (32,0%)
Наличие выделений	1 (3,12%)	2 (6,66%)	8 (32,0%)
Наличие дискомфорта	1 (3,12%)	2 (6,14%)	8 (32,0%)
Наличие ключевых клеток в мазке	1 (3,12%)	2 (6,66%)	8 (32,0%)
Положительный аминовый тест	1 (3,12%)	2 (6,66%)	8 (32,0%)

Продолжение Таблицы 8

Показатель	Визит 3 N=32	Визит 4 N=30	Визит 5 N=25
pH	4,1±0,66; [3,8-6,5]	4,2±0,81; [3,8-6,5]	5,16±1,10; [3,8-6,5]
СЦК	2,71±0,18; [2,3-2,8]	2,61±0,30; [2,2-2,8]	2,59±0,31; [2,3-2,8]
Лейкоциты в мазке	5-7 в п/зр [3-7]	5-7 в п/зр [3-7]	5-7 в п/зр [3-7]
Дисбиоз	1 (3,12%)	2(6,66%)	8 (32,0%)

Из представленных в Таблице 8 данных видно, что имела место положительная динамика по основным изучаемым показателям. После лечения выраженность клинической симптоматики БВ имела тенденцию к снижению, но сохранялась у 1 (3,12%) пациентки, через месяц после окончания лечения процент рецидивов составил 2 (6,66%), а рецидив БВ через 3 месяца был зарегистрирован у 8 (32,0%) катamnестически обследованных женщин.

В результате оценки изменения клинико-лабораторных показателей, было установлено, что непосредственно сразу по окончании лечения имеет место тенденция к положительной динамике по таким показателям как pH ВЖ, аминотест, количество ключевых во влагалищном мазке и СЦК по содержанию гликогена в клетках эпителия. В результате катamnестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась менее выраженная по отношению к первой и второй исследуемым группам отрицательная динамика.

Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения, можно сделать вывод, что 10 – дневная схема терапии БВ с применением метронидазола дозой в 500 мг 2 раза в сутки перорально, вагинальных свечей с пробиотиком, содержащих не менее 10^8 КОЕ лактобактерий и влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты два раза в день с системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (троекратно по 100 мг) имеет достаточно выраженный клинический эффект непосредственно сразу после завершения терапевтического курса. Мониторинг результатов лечения свидетельствует о менее выраженной, по отношению к первой и второй исследуемым группам вероятности рецидивирования заболевания.

4.5. Оценка эффективности лечения БВ в группе с одноэтапным использованием метронидазола, пробиотика, влагалищных свечей, содержащих 100 мг молочной кислоты и системным назначением аскорбиновой кислоты в пролонгированном режиме

Принимая во внимание тот факт, что при системном использовании аскорбиновой кислоты при катamnестической оценке динамики результатов лечения через месяц после окончания терапии была определена тенденция к устойчивости положительных результатов лечения по всем показателям представилось целесообразным назначить аскорбиновую кислоту в суточной дозировке 300 мг до этапа катamnестической оценки результатов лечения через 3 месяца. Результаты исследования представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Показатели выраженности симптомов БВ в группе с использованием терапии метронидазол, пробиотик, влагалищные свечи, содержащие 100 мг молочной кислоты и системное назначение аскорбиновой кислоты в пролонгированном режиме.

Таблица 9

Показатель	Визит 3 N=36	Визит 4 N=34	Визит 5 N=30
Наличие жалоб	2 (5,56%)	3 (8,82%)	5 (15,66%)
Наличие выделений	2 (5,56%)	3 (8,82%)	5 (15,66%)
Наличие дискомфорта	2 (5,56%)	3 (8,82%)	5 (15,66%)
Аминовый Тест	2 (5,56%)	3 (8,82%)	5 (15,66%)
pH	4,02±1,69 [3,8-6,5]	4,36±0,85 [3,8-6,5]	4,32±0,97 [3,8-6,5]

Продолжение таблицы 9

Показатель	Визит 3 N=36	Визит 4 N=34	Визит 5 N=30
СЦК	2,71±0,18 [2-2,8]	2,61±0,30 [1,9-2,8]	2,59±0,31 [1,9-2,8]
Лейкоциты в мазке	до 7 в п/зр	до 7 в п/зр	до 7 в п/зр
Дисбиоз	1 (2,77%)	3 (8,82) %	5 (15,66) %

Катамнестический учет показал устойчивость достигнутого положительного результата у большинства пациенток по всем исследуемым показателям. Примечательно, что частота рецидивов через месяц после окончания лечения в данной группе не отличалась от таковой в третьей, соответственно 2 (6,66%) и 3 (8,82%), где аскорбиновая кислота использовалась в течение 10 дней. Однако по истечении 3 месяцев частота рецидивирования была существенно ниже и составила в третьей группе 8 (32,0%) и 5 (15,66 %) - в четвертой.

Мониторинг результатов свидетельствует о высокой степени сохранения отдаленного, положительного клинического эффекта.

Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения, можно сделать вывод, что 10-дневная схема терапии БВ с применением метронидазола 500 мг 2 раза в сутки перорально и одновременным одноэтапным

использованием вагинальных свечей с пробиотиком и молочной кислотой и системное назначение аскорбиновой кислоты в пролонгированном режиме имеет достаточно выраженный клинический эффект как непосредственно сразу после завершения терапевтического курса так и на протяжении этапов катamnестического учета через месяц и 3 месяца после окончания терапии. На основании анализа клинико-лабораторных данных можно сделать вывод о том, что происходит купирование основных признаков бактериального вагиноза, в том числе клинико-лабораторно проявляющееся нормализацией кислотности и количества ВЖ, показателя выраженности аминного теста, количества «ключевых клеток». Особо следует обратить внимание на факт восстановления внутриклеточных запасов гликогена, что одновременно с нормализацией кислотности ВЖ с высокой степенью вероятности положительно влияет на поддержание достаточного пула ацидофильной микрофлоры.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Важной составляющей акушерско-гинекологического амбулаторного приема является возможность постановки правильного диагноза и назначение рационального лечения. К сожалению, временной диапазон от взятия диагностического материала до получения заключения из лабораторного подразделения может быть достаточно длительным, что в значительной степени затрудняет возможность оперативного определения подхода к лечению конкретной пациентки, обратившейся за медицинской помощью по поводу инфекционно-воспалительного или дисбиотического заболевания влагалища.

Традиционно организация диагностического процесса требует прибытия пациентки на повторный прием для определения медикаментозных составляющих терапевтического курса. В промежутке между приемами, как правило, используются поливалентные антисептические или комбинированные средства местной терапии, что, в принципе, не может рассматриваться в качестве рациональной этиотропной лечебной стратегии.

Одной из целей настоящего исследования явилось определение эффективности экстемпорального применения твердофазного диагностического комплекса непосредственно на рабочем месте с целью оптимизации результатов амбулаторного приема. Конечно, использованная в нашем исследовании тест-система не подразумевает получения данных для постановки окончательного диагноза, но позволяет врачу определить верный вектор поиска.

Известно, что влагалищная жидкость является интегральной составляющей микрэкосистемы влагалища, диагностически значимой средой организма, имеющей биохимический состав и биофизические константы, определение

которых позволяет поставить диагноз и мониторировать эффективность лечебного процесса.

Нами была предпринята попытка оптимизировать лабораторный метод диагностики, используя экстенпоральную систему, созданную на принципах твердофазной «сухой» диагностики.

В лабораторном диагностическом процессе исследования показателей мочи используются тест-полоски, позволяющие определять ряд важных для диагностики показателей. Однако шаговый измерительный диапазон, достаточный для исследования мочи велик, по этой причине использование данной тест-системы не позволяет полноценно верифицировать результаты исследования подобных показателей во ВЖ. Отечественными производителями была проведена определенная модификация, что позволило создать комплексную твердофазную тест-систему для использования в плане диагностики нарушений при инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваниях влагалища.

В результате подобной модификации появилась возможность исследования некоторых параметров ВЖ, а именно уровня рН, содержания белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и количества лейкоцитов, что дало возможность дифференцировать локальный воспалительный процесс от дисбиотического состояния влагалища - бактериального вагиноза, поставить предварительный диагноз и, на основании полученных результатов, применить лечебную стратегию в контексте одноэтапного терапевтического комплекса, объединяющего этиотропную и реабилитационную составляющую и в отдаленном периоде наблюдения провести катamnестический мониторинг результатов лечения.

Главным моментом диагностического поиска в контексте нарушений влагалищной микробиоты является определение отношения нозологической формы к воспалительной или дисбиотической категории. Действительно,

повышение содержания лейкоцитов традиционно расценивается как маркер именно воспалительного процесса. С этих позиций использование твердофазной тест системы уже на первом этапе обследования позволило выделить контрольную и исследуемую группу пациенток, включенных в исследование. Соответственно наличие воспалительной реакции во влагалищной микроэкосистеме являлось критерием не включения в исследование.

Изменения других показателей, используемых для реализации определенных целей и решаемых задач настоящего исследования, косвенно свидетельствовали об изменениях, в большей степени характерных для дисбиотических изменений в микробиологическом составе влагалища при бактериальном вагинозе. Таковыми следует рассматривать:

- повышение содержания белка, что является косвенным признаком количественной гиперколонизации представителями микробной микрофлоры и выраженной эксфолиации клеток эпителия влагалища;

- снижение содержания глюкозы во влагалищной жидкости, что является следствием ее повышенной утилизации гиперколонизированной ассоциированной с БВ микрофлорой и снижением резервов гликогена в клетках поверхностного слоя эпителия влагалища;

- повышение содержания аскорбиновой кислоты – маркер полноценности экскреторной функции эпителия влагалища, что, совместно с модуляцией pH, позволяет мониторировать эффективность восстановления кислотности ВЖ в контексте этапа реабилитации. Следует обратить внимание на то, что динамика содержания аскорбиновой кислоты во влагалищной жидкости в зависимости от дозы перорального применения была определена впервые, что позволило установить экскреторную способность влагалищного эпителия подобно таковой характерной для функциональной активности эпителия почечных канальцев.

На основании полученных результатов использования твердофазной диагностической системы при БВ и результатов цитологического учета содержания гликогена в клетках эпителия возникла возможность провести оценку эффективности одноэтапных схем этиотропной и реабилитационной терапии БВ непосредственно после лечения и на основании катamnестических данных через месяц и через три месяца после окончания лечения.

Одной из актуальных задач современной гинекологии, в аспекте лечения инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища, является восстановление и поддержание в диапазоне нормы состояния микробиоценоза влагалища с помощью новых природных, биологически активных и безопасных препаратов, альтернативных или в комбинированном режиме дополняющих этиотропные противомикробные средства.

Главная причина снижения эффективности антибактериальных средств – их токсичность, которая проявляется рядом осложнений, аллергических реакций, нарушением целостной микробиоты организма, что представляет серьезную угрозу существованию цивилизации, по причине того, что происходит формирование микробной устойчивости к их воздействию, возникновение особых патогенов не чувствительных к ранее высокоэффективным этиотропным средствам [16, 125].

С позиций клинической микробиологии хорошо известно понятие колонизационной резистентности влагалища, а именно комплекса факторов, формирующих барьер на пути развития локальных специфических воспалительных и дисбиотических процессов, таких как персистенция ВПЧ, сексуально-трансмиссионные инфекции, бактериальный вагиноз и др. Кроме того, с нарушениями нормального состояния микробиоценоза влагалища тесно связана возможность восходящего распространения инфекции с формированием инфекционно-воспалительной патологии органов малого таза. Таковыми являются

цервициты и цервикальные интраэпителиальные неоплазии, сальпингооофориты, абсцессы органов малого таза, пельвиоперитониты и т.д.

В медицине диагностически важными параметрами гомеостаза биологических жидкостей таких как кровь, моча, желудочный сок, содержимое влагалища, сперма и др. являются кислотность и осмолярность. Среди многих органических кислот молочная кислота играет очень важную роль в метаболизме человека. Она обнаружена в плазме крови, амниотической жидкости, скелетных и сердечной мышцах, печени, почках, тканях опухолей и др. Но самые большие концентрации молочной кислоты находят во влагалище женщин репродуктивного возраста, в том числе и у беременных. Традиционно считается, что данный метаболит является фактором поддержания высокого уровня pH во влагалище. Большие значения характерны только для желудочного сока [38, 58, 100].

Недавними исследованиями была продемонстрирована высокая значимость молочной кислоты в обеспечении нормального функционирования микрэкосистемы влагалища, в которых логически была сформулирована концепция о её рецикличном использовании и разбалансировки подобных процессов при нарушениях вагинального биотопа [29, 38, 55].

Существует корреляционная связь между количественно-видовыми характеристиками влагалищной микрофлоры и уровнем L- и D- изоформ молочной кислоты. При наличии D-молочной кислоты во влагалище преобладают резидентные микроорганизмы ацидофильной группы *L.iners* и *L.crispatus*, но при лабораторном исследовании также определяются в достаточно высоком титре стрептококки и гарднереллы, что может рассматриваться как состояние переходного биоценоза с повышением степени вероятности развития манифестного патологического состояния [99, 107].

L-молочная кислота коррелирует с наличием *L. crispatus* и несколько в меньшей степени *L. iners*. При этом важно отметить, что лабораторные показатели присутствия стрептококков и гарднерелл крайне незначительны. Это даёт возможность сделать вывод о более выраженном подавляющем воздействии левовращающей изоформы молочной кислоты в отношении условно-патогенной микрофлоры влагалища. Чрезвычайно важным является то, что механизм подавления L-молочной кислотой роста БВ-ассоциированных бактерий заключается в прямом разрушении бактериальной пленки при уровне кислотности влагалища с показателями $\text{pH} < 4,5$. Молекулы левовращающей стехиометрической конфигурации (L-изоформы) являются биологическими структурами, ориентированными на физиологическую направленность метаболизма живого организма. D-формы привносятся в организм из вне в составе рацематных промышленно синтезированных лекарственных форм [18, 29, 43].

Таким образом, можно констатировать, что биологическая роль молочной кислоты влагалища, в том числе определяет противовирусную и антибактериальную защиту микроэкосистемы влагалища [133, 146].

Очевидно, что молочная кислота может стать существенным дополнением в комплексной терапии инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища. Исходя из сказанного использование препарата, содержащего лактат было рассмотрено в качестве неотъемлемой составляющей в реализации цели настоящего исследования, а именно изучения эффективности различных схем реабилитационной локальной терапии влагалищного биоценоза в комплексе с этиотропным препаратом 5-нитроимидазолового ряда - метронидазолом.

Методика восстановления кислой среды вагинального содержимого для лечения инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища

теоретически обоснована и описана во многих клинических исследованиях. Традиционно особое внимание авторы уделяют свойствам и функциям молочной кислоты, считая её идеальной по физиологическим характеристикам и абсолютно пригодной как для монотерапии, так и в комплексном лечении дисбиотических нарушений состава влагалищной микроэкосистемы [80, 90, 145].

Эффективность лактата доказана. Тем не менее с позиций теории ферментативного катализа подобный эффект противоречит постулату, что продукты реакции по принципу «обратной связи» тормозят активность ферментативного катализатора реакции. В контексте микроэкосистемы влагалища подобной ферментативной системой является лактобактерия. По этой причине лактат должен снижать колонизационный потенциал лактофлоры. Вероятно, что стимуляция роста лактобактерий обеспечивается альтернативным механизмом, обеспечивающим эффективность средств, содержащих молочную кислоту, позволяющим использовать привносимый лактат для синтеза внутриклеточного гликогена.

В результате проведенного исследования установлено, что при использовании молочной кислоты одновременно с пробиотическим средством имеет место статистически недостоверная тенденция к повышению содержания гликогена в клетках эпителия. Одновременно с подобной динамикой данного показателя повышалась кислотность влагалищной жидкости при умеренном росте лактобациллярного пула. Однако при катamnестическом учете, через месяц после окончания терапии, у каждой третьей пациентки (30,30%) происходил рецидив заболевания. Катamnестически через 3 месяца в данной исследуемой группе процент рецидивирования составил 70,0%. Соответственно результат лечения в долгосрочной динамике при подобной схеме лечения не может быть расценен как удовлетворительный.

В процессе формирования групп у ряда женщин контрольной когорты,

проходивших диспансерное обследование или курс прегравидарной подготовки во ВЖ было выявлено повышенное содержание аскорбиновой кислоты. Известно, что в организме человека данное вещество не синтезируется, а потребности реализуются за счет поступления из вне с пищей или в составе витаминно-минеральных комплексов. При детальном выяснении краткосрочного периода анамнеза жизни было установлено, что женщины принимали большие дозы аскорбиновой кислоты с целью профилактики острых респираторных вирусных заболеваний.

Ранее было установлено, что в эпителии почечной паренхимы и метаболически активных глубоких клеточных слоях влагалищного эпителия с соизмеримой степенью высокой активности присутствует фермент карбоангидраза [55, 56]. Основной функцией данного энзима в почках является поддержание кислотности и осмолярности мочи за счет выделения кислых или основных продуктов жизнедеятельности и экскреции. Вероятно, подобная функция имеет место и в аспекте функционирования метаболически активных слоев эпителия влагалища. Данное предположение определяется тем, что мочеполовая система в эмбриогенезе формируется из одного источника. Нами было высказано предположение о том, что системное использование аскорбиновой кислоты способно модулировать кислотность влагалищной жидкости.

На основании результатов использования твердофазного диагностического теста, позволяющего мониторировать во влагалищной жидкости не только кислотность как таковую, но и определять уровень аскорбиновой кислоты, была предложена методика модуляции кислотности ВЖ при помощи системного назначения аскорбиновой кислоты. В результате предварительного тестирования соискателем было установлено, что наиболее эффективной с точки зрения достаточности является суточная доза в 300 мг (троекратный прием по 100 мг),

позволяющая поддерживать pH ВЖ на уровне диапазона 3,8 – 4,5. Добавление системного назначения аскорбиновой кислоты к вышеуказанным составляющим терапевтического курса позволило существенно повысить эффективность лечения, о чем свидетельствовали результаты положительной динамики клинических признаков заболевания и лабораторных анализов. Катамнестическая оценка результатов лечения по истечению месячного периода после окончания терапии показала сохранение показателей состояния микроэкосистемы влагалища, соответствующие категории «норма» у 31 пациентки.

Примечательным является то, что при учете показателей внутриклеточного содержания гликогена во влагалищном эпителии значения достоверно повышались до физиологического уровня $2,61 \pm 0,30$ ед. СЦК. Можно предположить, что восстановление пула внутриклеточного гликогена зависит не только от поступления молочной кислоты, но и от уровня кислотности ВЖ.

Достижение положительного результата на этапе раннего катамнестического учета по истечению месячного периода наблюдения стало основанием назначения аскорбиновой кислоты дозой в дозе 300 мг в сутки на протяжении периода сроком в 3 месяца. Оценка результатов лечения по истечению данного срока показала, что сохранение клинико-лабораторного статуса влагалищной микроэкосистемы, соответствующего категории «*нормоценоз*» было у 25 (84,34%) обследованных женщин. Подобный результат лечения следует расценивать как положительный.

В нашем исследовании принимали участие женщины репродуктивного возраста. Синтез внутриклеточного гликогена и поддержание кислотности ВЖ зависит от метаболической активности эпителия влагалища. Полноценность пролиферативного периода менструального цикла напрямую зависит от достаточной регуляции клеточного метаболизма эстрогенами. Очевидно, что нет особого смысла модулировать гормональный фон женщины с сохраненным

физиологическим менструальным циклом назначением средств системной гормональной модуляции.

Таким образом установлено, что наиболее эффективным способом комплексной терапии бактериального вагиноза является одноэтапное системное назначение препарата 5 – нитроимидазолового ряда (в нашем исследовании таковым являлся метронидазол) в дозе по 0,5 г дважды в день, аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (трехкратный прием по 100 мг), местного использования пробиотика в виде спор ацидофильных лактобактерий в дозе не менее 10^8 КОЕ с пролонгированным назначением аскорбиновой кислоты ежедневной дозой в 300 мг на протяжении трех месяцев.

Заслуживает внимания тот факт, что все использованные в исследовании терапевтические комплексы в большей или меньшей степени показали свою эффективность как с позиций купирования клинических симптомов бактериального вагиноза, так и с точки зрения объективных лабораторно верифицированных критериев нормализации функционирования звеньев микроэкосистемы влагалища: pH, микробиологической составляющей и метаболической активности влагалищного эпителия.

Однако, не всегда положительный эффект от лечения сохранялся в течение срока катamnестического учета, что проявлялось рецидивом заболевания. Как правило характерный симптомокомплекс бактериального вагиноза верифицированный лабораторно развивался после менструации.

Причиной тому может быть особенности метаболизма строгих анаэробных микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, для полноценного функционирования которых необходим достаточное поступление микроэлемента железа, поступление которого в основном происходит за счет уникальной структуры эритроцитарного гема. Данный элемент входит в активный центр фермента ферредоксиноксидоредуктазы, метаболическая

активность которого обеспечивает энергетические потребности метаболизма анаэробов. Краткосрочность периода отсутствия клинических признаков бактериального вагиноза не может быть расценена как положительный эффект от лечения.

Процессы восстановления собственной лактофлоры при использовании пробиотиков недостаточно изучены. Рецидивы бактериального вагиноза в том числе можно объяснить генетическим несоответствием лактобактерий влагалищной микробиоты и лактобактерий, содержащихся в пробиотиках, вследствие чего последние в меньшей степени детерминированы к влагалищной среде, а их положительное влияние скорее всего обусловлено симбионтным воздействием на сохранившийся пул собственных лактобацилл. Очевидно, что комплексная модуляция состояния метаболизма эпителия влагалища на субстратном и регуляторном уровне на фоне модуляции кислотности ВЖ должна приводить к значимо быстрому и стойкому восстановлению пула собственных лактобактерий с формированием полноценной биопленки, препятствующей рецидиву заболевания. При условии сохранения достаточного для быстрой и полноценной колонизации влагалища пула собственных лактобактерий.

Очень важным и существенным является тот факт, что на фоне развития устойчивости к антимикробным препаратам ряда микроорганизмов, провоцирующих развитие локальных инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний, использование в качестве модуляторов физиологических констант микрэкосистемы влагалища, нормальных с точки зрения физиологии организма веществ, по определению не может быть причиной формирования микробной резистентности. Очевидно, что применение подобных средств в монорежиме, без этиотропных препаратов, при условии сохранения достаточного пула лактобактерий оправдано при формировании пограничного состояния, именуемого как *«переходный биоценоз»*.

Другой, не менее значимой составляющей лечебного процесса, является комфортность применения терапевтической схемы. Ни одна из женщин третьей и четвертой групп не пожаловалась на нежелательные явления в плане появления в процессе лечения зуда, жжения, обильных творожистых выделений. При этом в первой и второй группах нежелательные явления в виде микотической суперинфекции были зарегистрированы. Конечно, данный факт однозначно не свидетельствует о прямой связи с возникновением подобного нежелательного явления, но косвенно указывает на более медленное восстановление комплексной структуры физиологических биопленок, в том числе полноценно формируемых при достаточном пуле резидентных лактобактерий. При назначении первой и второй схем терапии следует проводить более углубленную диагностику на предмет выявления кандидоносительства с коррекцией терапевтической схемы в аспекте профилактики микотической суперинфекции.

Таким образом, результаты нашего исследования показали эффективность и целесообразность экстенпорального использования твердофазной диагностической тест-системы для экстенпоральной диагностики БВ и мониторингирования результатов лечения.

Кроме того, установлено, что важной составляющей терапевтической стратегии при бактериальном вагинозе является одноэтапное одновременное использование средств этиотропной терапии и средств патогенетической коррекции изменений pH влагалищной жидкости с помощью системного пролонгированного назначения аскорбиновой кислоты, использования пробиотического трансплантата и субстратно-регуляторной поддержкой метаболизма влагалищного эпителия молочной кислотой. Очевидно, что подобный принцип коррекции микроэкосистемы влагалища рационален по своей сути, поскольку на фоне этиотропной терапии происходит одновременная модуляция всех звеньев микроэкосистемы влагалища: влагалищной жидкости,

микробиоты и эпителия влагалища, т.е. решается триединная задача нормализации гомеостаза конкретного локуса организма – влагалища.

ВЫВОДЫ

1. Экстемпоральное использование твердофазной диагностической тест-системы является быстрым, надежным и информативным способом диагностики бактериального вагиноза, позволяет одновременно оценить кислотность влагалищной жидкости, а также количественно определить в ней содержание белка, глюкозы, аскорбиновой кислоты и лейкоцитов.

2. Значения уровня pH, содержания глюкозы, общего белка во влагалищной жидкости имеют достоверно значимые отличия между здоровыми женщинами и при БВ.

3. При БВ имеет место достоверное по отношению к норме ($2,87 \pm 0,24$ ед. СЦК) снижение содержания гликогена ($2,10 \pm 0,20$ ед. СЦК) в клетках влагалищного эпителия.

4. Системное использование аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (троекратным приемом по 100 мг) позволяет модулировать кислотность влагалищной жидкости до физиологических значений 3,8 – 4,5.

5. Параллельное (одноэтапное) применение 10 дневного лечебного курса, включающего ежедневное системное использование этиотропного антибактериального препарата (метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день), местного назначения пробиотического средства дозой не менее 10^8 , двукратного в сутки вагинального использования свечей с молочной кислотой дозой в 100 мг и системного применения аскорбиновой кислоты дозой в 300 мг в сутки (троекратный прием по 100 мг) в пролонгированном до 3 месяцев режиме использования позволяет обеспечить стойкий, катamnестически регистрируемый, терапевтический эффект у 84,36% обследуемых в исследуемой группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища, а также с целью мониторинга эффективности проводимой терапии целесообразно использовать экстенпоральную твердофазную диагностическую тест-систему «Кольпо-Тест-Комплекс-5».

2. Определение значений pH, содержания белка, глюкозы и лейкоцитов необходимо использовать в целях установления степени выраженности патологического процесса в микроэкосистеме влагалища.

3. Восстановление физиологических значений кислотности влагалищной жидкости возможно обеспечить системным применением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в сутки (троекратным приемом по 100 мг).

4. В целях достижения стойкого, катamnестически значимого терапевтического эффекта при лечении бактериального вагиноза, следует использовать назначение 10 дневного лечебного курса, включающего ежедневное системное использование этиотропного антабактериального препарата (метронидазол в дозе 500 мг дважды в день), местного назначения пробиотического средства дозой не менее 10^8 , двукратного в сутки вагинального использования свечей с молочной кислотой дозой в 100 мг и системного применения аскорбиновой кислоты дозой в 300 мг в сутки (троекратный прием по 100 мг) в пролонгированном режиме до 3 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ - аэробный (неспецифический) вагинит;

АК - аскорбиновая кислота;

АТФ- аденозинтрифосфорная кислота;

БВ - бактериальный вагиноз;

ВВК - вульво-вагинальный кандидоз;

ВЖ – влагалищная жидкость;

ВПЧ – вирус папилломы человека;

БВ - бактериальный вагиноз;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ЖРС –женская репродуктивная система;

КОЕ – колонию образующая единица;

МК - молочная кислота;

НЯ – нежелательные явления;

ПВК – пировиноградная кислота;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СТИ - сексуально-трансмиссионные инфекции;

СЦК – средний цитохимический коэффициент;

УПМ - условно-патогенная микрофлора;

sIgA – секреторный иммуноглобулин А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова Е.И. Оптимизация комплексной терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста/ Абашова Е.И., Мишарина Е.В., Шалина М.А., Ярмолинская М.И. // Акушерство и гинекология. – 2017.- № 11. – С. 134 – 140.
2. Аллаярова В.Ф. Состояние микроэкосистемы влагалища в норме и при несостоятельности мышц тазового дна /Аллаярова В.Ф., Никитин Н.И., Ишмуратов Н.А.//Медицинский вестник Башкортостана- 2020.- Т. 15.- № 6.- С. 123-126.
3. Анкирская А. С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 1(27). – С. 69-76. – DOI 10.24411/2303-9698-2020-11009. – EDN XDKPSB.
4. Анкирская А.С. Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии /Анкирская А.С., Муравьёва В.В., Карапетян Т.Э. // Акушерство и гинекология. – 2013. - №1.- Р. 21-28.
5. Астахов В. М. Современные взгляды на микроэкосистему влагалища// Медико-социальные проблемы семьи / Астахов В. М., Марван А.- 2013- Т. 18.- №1- С.113-115.
6. Балан В.Е. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии / Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. // Акушерство и гинекология. – 2017- №1. – С. 83 - 88.
7. Баранов, И. И. Комплексный подход в коррекции дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища / И. И. Баранов, Л. В. Тумбинская // Opinion Leader. – 2018. – № S1. – С. 54-59. – EDN WCXGRO.

8. Бебнева Т. Н, Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения/ Бебнева Т. Н, Дышковец А.А. //РМЖ. Мать и дитя – 2020 - Т. №3 - С. 157–162. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162.
9. Белякина И.В Влияние различных методов контрацепции на микробиоценоз влагалища и качество жизни женщин / Белякина И.В. // Акушерство и гинекология – 2013 -№2 - С.48-51.
10. Бенюк В.А. Микроэкосистема влагалища у женщин репродуктивного возраста и методы ее коррекции / Бенюк В.А., Щерба А.А. // Здоровье женщины – 2017 - №8 - С. 44-46.
11. Березовская Е.С. Биопленки при бактериальном вагинозе / Березовская Е.С., Макаров О.И., Гомберг М.А. и соавт. // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013.- №2. – С. 34 - 36.
12. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р., Рыбальченко О.В. и др. /Микробиота матери в формировании микробиоценоза новорожденного // УМП. СПб: СпецЛит; 2018. - 150 с.
13. Будиловская О. В. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях / Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Сафронова М.М., Савичева А.М. // Журнал акушерства и женских болезней. -2017.- Т. 66.-№2.- С. 24-32.
14. Буштырева, И. О. Микробиом женской репродуктивной системы: вопросов больше, чем ответов / И. О. Буштырева, В. А. Буштырев, В. В. Барина, Н. Б. Кузнецова // Главный врач Юга России. – 2018. – № 3(62). – С. 49-52. – EDN UTZCKP.
15. Воронова, Ю.В. Дисбиоз влагалища: современные аспекты диагностики и лечения / Ю.В. Воронова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - №2. - С.35-40.

16. Ворошилова Е.С. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища/ Ворошилова Е.С., Плотко Е.Э., Хаютин Л.В., Тищенко Н.А. //Вестник РГМУ - 2017- №2 - С 47-51.
17. Глушанова, Н. А. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека/ Н. А. Глушанова, А. И. Блинов, Н. Б. Алексеева //Медицина в Кузбассе. – 2015. – №. Спецвыпуск 2. – С. 30-35.
18. Гомберг М.А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища/ Гомберг М.А. // Акушерство и гинекология. – 2013.- № 9. – С. 113 - 117.
19. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные/Гомберг М.А.// Российский вестник акушера гинеколога. 2010.- №2. – С.28-31.
20. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века/ Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. // РМЖ. Мать и дитя. – 2021 - Т. 9 -№4- С 52-62.
21. Дикке Г. Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий / Г. Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – № 4. – С. 307-313. – DOI 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313. – EDN VZYZIZ.
22. Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии / Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Бондаренко К.Р. //РМЖ Мать и дитя. Репринт – 2023 - С. 61-64.
23. Емельянов В. В. Биохимия: учебное пособие / В. В. Емельянов, Н. Е. Максимова, Н. Н. Мочульская; Министерство образования и науки Российской Федерации, Уральский федеральный университет имени первого

- Президента России Б. Н. Ельцина. — Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2016. — 132 с. — ISBN 978-5-7996-1893-3.
24. Жаркин Н. А. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин / Н. А. Жаркин, В. С. Замаев, Т. Н. Савченко [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4(39). – С. 84-86. – EDN UZPULN.
 25. Жук С. И. Пероральные пробиотики - залог успешной беременности / С. И. Жук, И. В. Ус, А. А. Шляхтина // Здоровье женщины. – 2016. – № 10(116). – С. 56. – EDN XUVMQR.
 26. Жук С. И. Роль пробиотиков в профилактике гинекологической и акушерской патологии / С. И. Жук, А. А. Шляхтина // Репродуктивная медицина. – 2017. – № 2(31). – С. 5-8. – EDN GRNLYN.
 27. Ибрагимова Д.М. Подходы к лечению бактериального вагиноза/ Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. //РМЖ. Мать и дитя. -2018.- №2(4).- С.174 -177.
 28. Ильина И.Ю. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы/ Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. // РМЖ-2021-№11-С. 75-78
 29. Кира Е.Ф. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита Полижинаксом и Тержианом./ Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Гайтукиева Р.А., Муслимова С.З. // Журнал акушерства и женских болезней.- 2010.- Т. LIX.-№5.-С. 127–135.
 30. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство».- 2012. – 472с.
 31. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища/ Кира Е.Ф. //Акушерство и гинекология – 2017 - №5 - С.30-36.
 32. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований): учеб. пособие / под ред. проф. В.С. Камышникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 720 с.
 33. Кира Е.Ф. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы

- стабильности и методы коррекции/ Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. // Акушерство и гинекология. – 2013. – N 3. - С. 102 – 106.
34. Кира Е.Ф. Биологическая роль молочной кислоты в диагностике вагинальных инфекций/ Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е. // Гинекология. – 2014. – Т.16.- № 2. - С. 9 – 13.
35. Кира Е.Ф. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища/ Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №12 - С. 31 – 36.
36. Кира Е.Ф. Результаты изучения эффективности и безопасности вагинального применения орнидазола при лечении бактериального вагиноза /Кира Е.Ф., Роговская С.И., Артымук Н.В. и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2015.- № 8. – С. 89-95.
37. Кира Е.Ф. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование/ Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л. и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2016. -№ - 9. - С. 87 – 93.
38. Кира Е.Ф. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища/ Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. // Акушерство и гинекология. – 2017.- № 11.- С. 84 – 90.
39. Кира Е.Ф. Микроэкосистема влагалища. Особенности функционирования в норме/ Кира Е.Ф., Молчанов О.Л. //Акушерство и гинекология СПб. – 2018.- №1.-С. 38 - 45.

40. Кира Е. Ф. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища / Е. Ф. Кира, Ю. В. Халтурина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 26-31. – DOI 10.18565/aig.2021-8.26-31. – EDN ATNLZO.
41. Кисина В. И. Бактериальный вагиноз: взгляд дерматовенеролога / В. И. Кисина // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4-8. – DOI 10.17116/klinderma20161524-8. – EDN VZLJZX.
42. Клинические рекомендации по диагностике и лечении заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов. - 2019. – 56 с.
43. Кононова И. Н. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища / И. Н. Кононова, Т. А. Обоскалова // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 17-20. – EDN TWLGVZ.
44. Красиков Н. В. Микробиоценоз влагалища: клинические аспекты, пути коррекции и профилактика нарушений / Н. В. Красиков, Ю. А. Филяева, Г. Ф. Тотчиев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 57-63. – DOI 10.18565/aig.2016.11.57-63. – EDN XBJHDL.
45. Крысанова А.А. *Gardnerella vaginalis*: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности в патогенезе бактериального вагиноза/ Крысанова А.А. // Журн. Акушерства и женских болезней – 2019 -Т.68. -№1. -С. 59 – 68.
46. Крысанова А.А. Значение определения генотипов *G. Vaginalis* в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза / Крысанова А.А., Гущин А.Е., Савичева А.М.//Медицинский алфавит -2021 - №1(30) -С.48-52.
47. Кузнецова И.В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз/ Кузнецова И.В., Чипова Р.А. //Акушерство и гинекология – 2018 - №5- С. 143-149.

48. Лебедева О.П. Толл-подобные рецепторы, активируемые бактериальными лигандами, в патогенезе неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей/ О.П. Лебедева, О.Н. Ивашова, И.О. Жукова [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2018. – Т.41.- №1. – С. 24-29.
49. Левкович М.А. Цитокин-опосредованные механизмы угрозы прерывания беременности при урогенитальной инфекции / М.А. Левкович, Л.П. Сизякина // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, № 4. – С. 97-99.
50. Летяева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля/ Летяева О.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. -2019.- №1 (2) - С.100-104.
51. Липова Е.В. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста. (Клинико-лабораторная диагностика): пособие для врачей / Е.В. Липова, М.Н. Болдырева, Д.Ю. Трофимов, Ю.Г. Витвицкая [и др.] //Медицинский совет. – М., 2009. - 30 с.- ISBN 978-5-7249-1369-0.
52. Мазуркевич М. В. Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища / М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова, М. В. Духанина // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 14-17. – EDN SNGIDB.
53. Малова И. О. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? / И. О. Малова, И. Г. Афанасьева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 93-103. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103. – EDN WJHYDL.
54. Межевитинова Е. А. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? / Е. А. Межевитинова, Т. В. Бровкина, Э. Р. Довлетханова // Гинекология. – 2012.-№7.-С.12-18.
55. Мельников В.А. Возможность прогнозирования и предупреждения осложнений первого триместра беременности на основании состояния

- биоценоза влагалища / В.А. Мельников, Лазарева Н.В., Тюмина О.В. // «Медицинский альманах». – 2009. – Т. 4, №9. – С. 50 – 52.
56. Молчанов О.Л. Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища. Лабораторная диагностика на рабочем месте. СПб: «Витанта» – 2023 – 165 с.
57. Молчанов О.Л. Микроэкосистема влагалища. Особенности функционирования в норме/ О.Л. Молчанов, Е.Ф. Кира // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 1. – С. 65–68.
58. Молчанов О.Л., Иванова Л.В. /Бактериальный вагиноз. Клиническая, микроскопическая, кольпоскопическая диагностика// Учебное пособие. – СПб: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – С. 30.
59. Нагорная В. Ф. pH влагалищного секрета в оценке влагалищной микробиоты во время беременности / В. Ф. Нагорная, Т. Я. Москаленко, А. А. Гриценко // Здоровье женщины. – 2016. – № 6 (112). – С. 90. – EDN WIQZQR.
60. Назарова В.В. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16/ Назарова В.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017, Т.LXVI, выпуск 4. – С. 57 – 67. DOI: 10.17816/JOWD66457-67.
61. Николенко М. В. Взаимовлияние представителей микробиоценоза женского репродуктивного тракта при бактериальных дисбиозах / М. В. Николенко, Н. В. Барышникова, А. И. Коптева, Ш. Ф. Наджафова // Colloquium-journal. – 2019. – № 1-1(25). – С. 37-39. – EDN VRPLUS.
62. Озолиня Л.А. Патогенетическая терапия бактериального вагиноза-приоритеты и акценты/ Озолиня Л.А., Бондаренко К.Р., Лапина И.А. // Медицинский совет - 2015.- С.102-106.
63. Пестрикова Т.Ю. Современные подходы к верификации диагностики бактериального вагиноза и тактике ведения/ Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А.,

- Котельникова А.В., Князева Т.П. // РМЖ. Акушерство и Гинекология – 2018 - №2(1) -С. 48-53.
64. Плахова К.И. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза/ Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н. и соавт. // Вестник дерматологии и венерологии.-2007.-№3.- С.59-63.
65. Подгорная А.В. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин/ Подгорная А.В., Махмутаходжаев А.Ш. // Акушерство и гинекология. -2016 -12 - С. 66–69. DOI: 10.18565/ aig.2016.12.66-69.
66. Припутневич Т.В. /Оптимизация микробиологической диагностики оппортунистических инфекций у беременных и новорожденных на основе протеометрических и молекулярно-генетических методов // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. - 52 с.
67. Провоторова Т. В. Анализ отдаленных результатов использования пробиотиков в лечении пациенток с бактериальным вагинозом / Т. В. Провоторова, Н. Н. Минаев // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 38-39. – С. 7-15. – EDN TFUYAL.
68. Радзинский В. Е. Микробиом влагалища - стабильность и нестабильность: современный взгляд на проблему / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, М. С. Тулупова, Т. В. Смирнова // Доктор.Ру. – 2014. – № S1. – С. 21-24. – EDN TJYGQR.
69. Радзинский В.Е. Биоценоз влагалища: современная парадигма терапии и профилактики нарушений/ В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.Н. Ахматова, А.В. Минаева, Ф.У. Рамазанова // Opinion Leader – 2020 - №3(32) - С. 18-24.
70. Рахматуллаева М. М. Клинико-эпидемиологические аспекты бактериального вагиноза / М.М. Рахматуллаева, Н.О. Нурханова // Новый день в медицине. – 2020. – № 2(30). – С. 206-208. – EDN HPDKAG.

71. Рищук С.В. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция / С.В. Рищук, О.Е. Пунченко, А.А. Малышева // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2013. - №4. – С. 1-30.
72. Роговская С.И. Время перемен. Динамические изменения микрэкосистемы влагалища и лечение вагинальных инфекций/С.И. Роговская, М.А. Гомберг // Status presens. Гинекология, Акушерство, Бесплодный брак – 2019 - №4-С. 111-117.
73. Руднева О. Д. Рецидивы бактериального вагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / О. Д. Руднева, Т. А. Добрецова, С. А. Маклецова //М.: Редакция журнала Status Praesens. – 2013 - 16 с. - ISBN 978-5-905796-24-1.
74. Рыбальченко О.В. Антимикробные пептиды лактобацилл /О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова, В.М. Бондаренко// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013.- № 4. – С. 89 - 100.
75. Савичева А.М. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии/ А.М. Савичева, Н.И. Тапильская, Е.В. Шипицына, Н.Е. Воробьева // Акушерство и гинекология. – 2017. - №5. - С. - 24 – 31. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.5.24-31>.
76. Савичева А.М. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии/ А.М. Савичева, Е.В. Шипицына// Медицинский совет – 2014- № 9. – С. 90 - 95.
77. Савичева А.М. Инфекционные заболевания влагалища и современные подходы к их диагностике и лечению/ А.М. Савичева, Е.В. Шипицына, Н.Е. Воробьева // Акушерство и гинекология. – 2016, № 2. – С. 120 – 126.
78. Свиридов М.А. Морфо-функциональные особенности вагинальных эпителиоцитов женщин и роль нормальной микрофлоры в формировании

- микробиоценоза и колонизационной резистентности влагалища (обзор) / М.А. Свиридов, И.И. Долгушин // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15.- №2. – С.48-50.
79. Синчихина С.П. Современные аспекты бактериального вагиноза / С.П. Синчихина, О.Г. Черникина, О.Б. Мамиев // Акушерство и гинекология. – 2013. – №8. – С. 19-24.
80. Степанян Л. В. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличии и отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза / Л. В. Степанян, О. Г. Черникина, С. П. Синчихин [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 151-154. – EDN WCEYAR.
81. Сторчак А.В. Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагалища/ А.В. Сторчак, О.В. Грищенко //Охрана материнства и детства. -2017.-№ 2(30) - С. 67-75.
82. Тапильская Н.И. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза / Н.И. Тапильская, М.А. Шахова // Лечащий врач. – 2018. - №2. – С.82.
83. Тихомиров А. Л. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, С. И. Сарсания, К. С. Тускаев // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 66-68.
84. Углова Н. Д. Пробиотики в лечении бактериального вагиноза / Н. Д. Углова // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7. – № 4(52). – С. 29-32. – EDN WYDAWD.
85. Уткин С.С. Вагинальный микробиом, механизмы антимикробной защиты влагалища и клиническая проблема снижения риска преждевременных родов, связанных с инфицированием/ С.С. Уткин //Акушерство и гинекология – 2016 -№1-С.20-2.

86. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М. 2015.
87. Фемофлор – исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Методическое пособие для врачей, ДНК-технология. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.dna-technology.ru/files/images/FemoflofS/MY_FEMOFLOR-doc.pdf (дата обращения: апрель 2020 г.).
88. Хаютин Л.В. Анаэробный дисбиоз влагалища во время беременности: особенности течения и возможности коррекции / Л.В. Хаютин, Е.Э. Плотко, Е.С. Ворошилина // Уральский медицинский журнал. - 2016. – Т. 2.- №135. - С. 55-60.
89. Хрянин А.А. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма/ Хрянин А.А., Решетникова О.В. // Акушерство и гинекология -2016-№1-С. 133-139.
90. Чайка В. К. Микробиоценоз влагалища, как фактор риска осложнения течения беременности (литературный обзор) / В. К. Чайка, О. Л. Антонова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 61-65. – EDN YISDPL.
91. Червинец Ю. В. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности / Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, И. И. Стольникова, С. Ю. Досова // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 33-43. – EDN LMNOPJ.
92. Чилова Р.А. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза/ Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова, И.В. Гончаренко// РМЖ. Мать и дитя – 2020 - №3(10) - С. 39 – 43.
93. Чеснова Т.В. Бактериальный вагиноз/ Т.В. Чеснова, А.В. Марийко, А. А. Руднева // Вестник новых мед. Технологий - 2021.- Т.28.- № 1.- С.14 – 21.

94. Чернова Н. И. Диагностика и лечение нарушений микробиома влагалища: так ли все просто? / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, И. С. Петрова // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 7-11. – EDN SNGICH.
95. Шалепо К.В. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза/ К.В. Шалепо, В.В. Назарова, Ю.Н. Менухова и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2014; 63(1): 26-32.
96. Шипицына Е.В. Сравнение эффективности диагностики бактериального вагиноза по клиническим признакам с результатами лабораторных исследований/ Е.В. Шипицына, Т.А. Хуснутдинова, О.С., Рыжкова А.А., Крысанова, О.В. Будиловская, Е.В. Рыбина, Н.Е. Воробьева, А.М. Савичева, А.Е. Гущин// Журнал акушерства и женских болезней. -2016.- 65(4) - 76-82.
97. Юдин С.М. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт / С.М. Юдин, А.М. Егорова, В.В. Макаров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. - №11. – С. 175-180.
98. Юсупова Н. А. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища / Н. А. Юсупова, Б. Б. Негмаджонов, Ш. Ш. Бердиярова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 14(68). – С. 73-76. – EDN XMXHOP.
99. Aagaard K. The human microbiome project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters/ Aagaard K., Petrosino J., Keitel W., Watson M. et al.// FASEB J.-2023.- Vol 27.-№3,-P. 1012-1022.
100. Aldunate M. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis / Aldunate M., Sribnovski D., Hearps A. C. et al. // Frontiers in Physiology - 2015.-№ 6.- P.164. <http://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>.

101. Amabebe E. The vaginal Microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli / Amabebe E. // Front Med.- 2018.- P.118.
102. Atassi F. Diverse Expression of Antimicrobial Activities Against Bacterial Vaginosis and Urinary Tract Infection Pathogens by Cervicovaginal Microbiota Strains of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus*/Atassi F., Pho Viet Ahn D.L., Lievin-Le Moal V. // Front Microbiol.- 2019.-Vol - 20.-№10.-2900.
103. Baldassarre M.E. Dysbiosis and Prematurity: Is There a Role for Probiotics? / M.E. Baldassarre [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11 - №6. – P.1273.
104. Bautista C. T. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections / C. T. Bautista, E. Wurapa, W. B. Sateren [et al.] // Military Medical Research. – 2016. – Vol. 3. – №. 1. – P. 1-10. – DOI 10.1186/s40779-016-0074-5. – PMID: 26877884; PMCID: PMC4752809.
105. Belay N. Methanogenic bacteria in human vaginal samples / Belay N., Mukhopadhyay B., Conway de Macario E. et al // BJOG.- 2018 Feb - № 22.-P.12 - 128. doi: 10.1111/1471-0528.15178. [Epub ahead of print].
106. Bradshaw C.S. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence /Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J. [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193. – P. 1478-1486.
107. Brown R. G. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin / R. G. Brown, J. R. Marchesi, Y. S. Lee [et al.] // BMC medicine. – 2018. – Vol. 16. – №. 1. – P. 1-15. – DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x. – PMID: 29361936; PMCID: PMC5782380.
108. Buchta V. Vaginal microbiome / V. Buchta // Ceska gynekologie. – 2018. – Vol. 83. – №. 5. – P. 371-379. – PMID: 30848142.

109. Carla R. Taddei P. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview / Carla R. Taddei [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – Vol. 80, №2. – P.1-9.
110. CDC (STD Treatment Guidelines)/ Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines//, 2015, (www.cdc.gov).
111. Chaudhary N. Prevalence of reproductive tract infections in women attending a tertiary care center in Northern India with special focus on associated risk factors /Chaudhary N., Kalyan R., Singh M., et al.// *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS.*- 2019 Jul.-Dec.-№40 (2) - P.113-119. doi: 10.4103/IJSTD.
112. Collignon P. Antibiotic resistance:are we all doomed?/ Collignon P. // *Inter. Med. J.*-2015.-№45(11).- P.1109-15.
113. Compos A.A. Comparative study between the pH test and of the KOH versus Nugent score for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women / A.A. Campos, A.P. Leite, C.V. Lisboa [et al.] // *Rev. Bras. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 34, №5. – P. 209-214.
114. Coudray M. S. Bacterial vaginosis. A brief synopsis of the literature/Coudray M.S. Madhivanan P. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 2019.- Dec 24.- №245.-143-148. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
115. Czaplewski L. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review/Czaplewski L., Bax R., Clokie M. et al. / // *The Lancet.* - 2016. - V.16.- N2. - P. 239 – 251.
116. Curtis A.H. A motile curved anaerobic bacillus in uterine discharges / A.H. Curtis // *J. Infect. Dis.* – 1913. – Vol. 12 - №1. – P. 165-169.
117. Di Simone N. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes/ N. Di Simone [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. - Vol. 11. – P.528202. doi: 10.3389/fimmu.2020.528202.

118. Donders G.G. Difinition and classification of abnormal vaginal flora / Donders G.G. // Best. Pract. Res.Clin. Obstet. Gynaecjl -2007.-Vol.21.-N3.-P/355-373.
119. Donders G.G. Treatment of Bacterial Vaginosis: What We Have and What We Miss/ Donders G.G., Zodzika J., Rezeberga D. //Expert Opin. Pharmacother. - 2014 – Apr. 15(5) - P. 645-57. doi: 10.1517/14656566.2014.881800. Epub 2014 Feb 28.
120. Donders G.G. Aerobic Vaginitis: No Longer a Stranger/ Donders G.G., Bellen G, Grinceviciene S. et al. // Res. Microbiol - Nov-Dec 2017- № 168- 845-858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004. Epub 2017 May 11.
121. Donders G.G. Protein Content of Cervicovaginal Fluid Is Altered During Bacterial Vaginosis/ Donders G.G., Ravel J., Vitali B., Netea M.G., Salumets A., Unemo M. da Silva M.G., de Pontes L.G. et al. // J. Low Genit. Tract. Dis. -2018.- №22 (2) - P.147-151. doi: 10.1097/LGT.0000000000000367.
122. Faught B.M. Characterization and treatment of reccurent bacterial vaginosis/ Faught B.M., Reyes S.//J Womens Helth- 2019.-№28(9) -P.1218-1226.
123. Ferris M.J. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis / Ferris M.J., Masztal A., Aldridge K.E. [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4. – P.5.
124. Foxman B. Mycoplasma, bacterial vaginosis-associated bacteria BVAB3, race, and risk of preterm birth in a high-risk cohort /Foxman B., Wen A., Srinivasan U., Goldberg D., Marrs C.F., Owen J. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2014.- № 210(3)- P. 226-227.
125. Gevers D. The human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome / D. Gevers [et al.] // PLoS Biol. – 2012. – Vol. 10, №8- P.1001-1377.

126. Giakoumelou S. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri [et al.] // Human reproduction update. – 2016. – Vol. 22. – №. 1. – P. 116-133. – DOI 10.1093/humupd/dmv041. – PMID: 26386469; PMCID: PMC4664130.
127. Guedou F.A. Bahavioral and medical predictors of bacterial vaginosis reccurence among female sex workers:longitudinal analysis from a randomized controlled trail/ Guedou F.A.,Van Damme L., Deese J. et al. //BMC Infect. Dis.- 2013 - P.208.
128. Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018 European (IUSTI/WHO).
129. Gupta P. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity / P. Gupta, M. P. Singh, K. Goyal // Frontiers in Public Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 326. – DOI 10.3389/fpubh.2020.00326. – PMID: 32793540; PMCID: PMC7393601.
130. Gonçalves B. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors / B. Gonçalves, C. Ferreira, C. T. Alves [et al.] // Critical reviews in microbiology. – 2016. – Vol. 42. – №. 6. – P. 905-927. – DOI 10.3109/1040841X.2015.1091805. – PMID: 26690853.
131. Haggerty C.L. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility / Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G. // Sex. Transm. Infect. – 2016. – Vol. 92 - №6. – P. 441-446.
132. Hardy L. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / L. Hardy, V. Jespers, S. Abdellati [et al.] //Sexually transmitted infections. – 2016. – Vol. 92. – №. 7. – P. 487-491. – DOI 10.1136/sextrans-2015-052475. – PMID: 26965870; PMCID: PMC5136707.

133. Hemalatha R. Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis// Hemalatha R. Ramalaxmi, B.A.Sweta E. et al./ Indian J. Med. Res.-2013.-№138 (3).-P. 354-359.
134. Holst E., Brandberg A. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with a lactate gel/ Holst E.// Scand. J. Infect. Dis. -1990.-№22 (5) - 625-6.
135. Kenyon, C. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review / C. Kenyon, R. Colebunders, T. Crucitti // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 209 - №6. – P. 505-523.
136. Klebanoff M. A. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis / M.A. Klebanoff [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2004. - Vol. 104 - №2. – P.267-272.
137. Lamont R.F. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. [et al.] // BJOG – 2011. – Vol. 118. – P. 533–549.
138. Lapii G.A. Structural organization of the vaginal mucosa in stress urinary incontinence under conditions of Er:YAG laser treatment/Lapii G.A., Yakovleva A.Y., Neimark A.I.// Bull. Exp. Biol. Med. 2017; 162:510-4.
139. Machado A. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and other Anaerobes on Bacterial Vaginosis /Machado A., Cerca N.// J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 212.- №12. – P. 1856-1861.
140. Machado A. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and bacterial vaginosis BV-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation/Machado A., Jefferson K.K., Cerca N. // Int. J. Mol. Sci.- 2013.- №14(6).- P. 12004-12. doi: 10.3390/ijms140612004.
141. Mane A. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of Lactobacilli in clinically asymptomatic HIV-positive women / Mane A., Kulkarni S., Ghate M., Risbud A., Thakar M. //Diagn. Microbiol. Infect. Dis. -2013.-№75 (1) - P. 112-4.

142. Marconi C. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis/Marconi C., Donders G.G., Bellen G. et.al. //Eur.J.Obstet.Gynaecol.Reprod.Biol.- 2013.-Vol.167.-№3.-P.205-209.
143. Mastromarino P. Bacterial vaginosis: a review on clinical trails with probiotics/ Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. //Microbiol -2013.- Vol. 36.- №3.- P. 229-238.
144. Meng J. W. Association between interleukin-2, interleukin-10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions / Meng J.W., Song J.H. //Oncol. Lett.- 2019.-№18 (5)-P. 5543-5548. doi: 10.3892/ol.2019.10897. Epub 2019 Sep 20.
145. Misch E.A. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease / E.A. Misch, T.R. Hawn // Clin. Sci. – 2008. – Vol. 114. – P. 347-360.
146. Mossop H. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells/Mossop H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M. et al. // J. Obstet. Gynecol.- 2011.- Oct.- №118(4) - P.840-6.
147. Mucci M. Effect of lactic acid and maltodextrins in trins in vaginal dysmicrobism. / Mucci M., Benvenuti C.//In: Abstracts of the 11th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy, February 26-29// Gynecol. Endocrinol- 2004.- № 18(Suppl.1) - P. 176–179.
148. O'Hanlon D.E. Vaginal pH and Microbicidal Lactic Acid When Lactobacilli Dominate the Microbiota/O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. // BMC Infect. Dis- 2011 - № 19.-200-211. doi: 10.1186/1471-2334-11-200.
149. Onderdonk A. B. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis / A. B. Onderdonk, M. L. Delaney, R. N. Fichorova // Clinical microbiology reviews. – 2016. – Vol. 29. – №. 2. – P. 223-238. – DOI 10.1128/CMR.00075-15. – PMID: 26864580; PMCID: PMC4786887.

150. Palmera de-Olivera - R. New strategies for local treatment of vaginal infections/ Palmera de-Olivera - R., Palmera de-Olivera A., Martinezde-Olivereira J.//Adv. Drug Devil. -Rev.-2015.-№92.-P. 105-122.
151. Ranjit E. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association Factors among nonpregnant women: a hospital based study/ Ranjit E., Raghubanshi B.R. //Int. J. Microbiol.- 2018.- P.834- 838.
152. Ravel J. Bacterial vaginosis and association with infertility, endometritis and pelvic inflamattory disease/Ravel J., Moreno I. Simon C.//Am. J. Obstet. Gynecol.- 2021.- №224 (3) -P.251-257.
153. Sherrard J. International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) World Health Organisation. Guideline on the Management of Vaginal Discharge /Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. //Int. J. STD AIDS. -2018 - №29 (13) - P.1258-1272. doi:10.1177/0956462418785451. Epub 2018 Jul 27.
154. Srinivasan S. Metabolic signatures of bacterial vaginosis /Srinivasan S., Morgan M.T., Fiedler T.L. [et al.] // MBio. – 2015. – Vol. 6.- №2.- 200 - 204.15. doi: 10.1128/mBio.00204-15.
155. Swidsinski A. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report /Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H. //Arch. Gynecol. Obstet. -2015.-№ 291(3) - P. 605-9.
156. Schewebke J.R., Muzni C.A., Josey W.E. /Role of Gardnerella vaginalis in the patogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model // J. Infect. Dis.-2014.-№210.- P.338-343.
157. Tachedjian G. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota / G. Tachedjian, D. E. O'Hanlon, J. Ravel // Microbiome. – 2018. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-5. – DOI 10.1186/s40168-018-0418-3. – PMID: 29409534; PMCID: PMC5801833.

158. Taylor B.D. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? /Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. // Sex. Transm. Dis. - 2013.- №40(2) - 117-22. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.
159. Van de Wijgert, J. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs / J. van de Wijgert, M. C. Verwijs // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – Vol. 127. – №. 2. – P. 287-299. – DOI 10.1111/1471-0528.15870. – PMID: 31299136.
160. Van de Wijgert, J. The global health impact of vaginal dysbiosis / J. van de Wijgert, V. Jespers // Research in microbiology. – 2017. – Vol. 168. – №. 9-10. – P. 859-864. – DOI 10.1016/j.resmic.2017.02.003. – PMID: 28257809.
161. Verstraelen H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment/Verstraelen H., Swidsinski A. /// Curr. Opin. Infect. Dis.- 2013.- №26(1) - P. 86-89. doi: 10.1.
162. Vestraelen H. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behavior/ Vestraelen H., Verhelst R., Vaneechoutte M., Temmerman M. //BMC Infect Dis.- 2010.-№10.-P.81.
163. Vieira-Baptista P. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities/ Vieira-Baptista P., Lima-Silva J., Pinto C., Saldanha C., Beires J., Martinez-de-Oliveira J., Donders G. // Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. – 2016 - № 35 (4) - P. 657–64. Doi:10. 1007 /s10096–016–2584–1. PMID 26810061.
164. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis / J. Wilson // Sex. Transm. Infect. – 2004. – Vol. 80. – P. 8-11.