

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА НА ПРИМЕРЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЦЕНТРАЛЬНОМ РАЙОНЕ Г. НОВОСИБИРСКА

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMMON TREATMENT REGIMENS FOR BACTERIAL VAGINOSIS ON THE EXAMPLE OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE LIVING IN THE CENTRAL DISTRICT OF NOVOSIBIRSK

**U. Piletskaya
K. Makarov
T. Sokolova
Yu. Kozak**

Summary. Currently, the question of effective treatment of bacterial vaginosis remains open. Various treatment regimens for bacterial vaginosis pose the Clinician the question of choosing an adequate therapy for this disease. This article provides a comparative analysis of common treatment regimens for bacterial vaginosis. Based on the presented data, a conclusion is made about a more effective integrated approach to the treatment of bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis, treatment regimens for bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis.

Пилецкая Ульяна Владимировна

Соискатель, ассистент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
deka2506@rambler.ru

Макаров Константин Юрьевич

Д.м.н, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
fdpngma@mail.ru

Соколова Татьяна Михайловна

Д.м.н, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
tatyana3965@mail.ru

Козак Юлия Владимировна

К.м.н., ассистент, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
juliakozak@yandex.ru

Аннотация. В настоящее время вопрос эффективной терапии бактериального вагиноза остается открытым. Разнообразные схемы лечения бактериального вагиноза ставят перед клиницистом вопрос выбора адекватной терапии данного заболевания. В данной статье приведен сравнительный анализ распространенных схем лечения бактериального вагиноза. На основании представленных данных делается вывод о более эффективном комплексном подходе к лечению бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, схемы лечения бактериального вагиноза, вульвовагинальный кандидоз.

Введение

Бактериальный вагиноз — это инфекционный не воспалительный синдром полимикробной этиологии, ассоциированный с дисбактериозом влагалища, который характеризуется количественным снижением или полным исчезновением лактобацилл, особенно перекись-продуцирующих, и значительным увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [8, 9]. Интерес к поиску оптимальных подходов к лечению данной нозологии связан с большим количеством осложнений, таких как невынашивание беременности и преждевременные роды [2–7], острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин [5–7], фоновые заболевания шейки матки [6].

Основными возбудителями, играющими роль в развитии бактериального вагиноза являются *Gardnerella vaginalis*, *Mobilincus*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp. *Prevotelle* spp., *Veilonella*, пептококки, пептострептококки и др. [1].

Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3 из 4 критериев Amsel:

1. Гомогенные беловато-серые вагинальные выделения. Густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища;
2. Значение pH влагалищного экссудата > 4,5;
3. Положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле влагалищного отделяемого с 10% раствором КОН в равных пропорциях);

4. Изменения микроценоза влагалища, выявляемые при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

В клинических рекомендациях по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем [1], целями лечения бактериального вагиноза являются клиническое выздоровление, нормализация лабораторных показателей и предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур.

Лактобактерии (нормальная флора влагалища), главным образом, перекись продуцирующие штаммы, могут оказывать протективное действие против микробной колонизации патогенными микроорганизмами, в частности, вызывающими бактериальный вагиноз. Ранее сообщалось о возможности защитного действия лактобактерий в отношении восходящей инфекции, вызывающей хориоамнионит у беременных [13, 14]. В то же время, *Lactobacillus iners* способна предрасполагать к дисбиозу влагалища, т.к. не препятствует размножению условно-патогенной микрофлоры [18].

Бактериальный вагиноз часто изучается в рамках инфекций передающихся половым путем, хотя, нет выявленного передаваемого инфекционного агента. Выдвинуты предположения, что целые микробные сообщества могут передаваться от мужчин к женщинам при половом контакте. В качестве доказательства приводится исследование Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD и соавт., где показано, что в моногамных гетеросексуальных парах микробиота влагалища женщины и полового члена ее партнера практически идентичны [27].

Wilks M, Wiggins R, Whiley A и соавторы при обследовании женщин на 20 неделе беременности выявили протективное действие перекись продуцирующих лактобактерий в отношении бактериального вагиноза, ассоциированного с дальнейшим развитием хориоамнионита. Наиболее значение в профилактике дисбиоза имеют *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. vaginalis* и *L. Jensenii* [14, 15].

Petricevic L, Domig K, Nierscher FJ и соавт. в своем исследовании обследовали 111 беременных женщин с низким риском осложнений беременности, нормальной микрофлорой влагалища от 11 до 14 недель беременности, без субъективных жалоб. Регистрировали исходы беременностей у этих женщин. У 13 женщин роды были преждевременными (до 36 недель и 6 дней), у 98 женщин роды были срочными. Исследуя микробный пейзаж и разновидности лактобактерий, Petricevic L, Domig K, Nierscher FJ и соавт. обнаружили, что преобладание только *L. iners* во влагалищном биотопе (11 из 13 женщин с преждевременными родами — 85%, против 16 из 98

женщин со срочными родами — 16%) может быть связано с риском преждевременных родов [17]. Е. И. Смирнова в своем исследовании 56 беременных в сроке до 22 недель так же отмечает, что нормализация pH влагалищного отделяемого у беременных женщин снижает частоту преждевременных родов на 23,3% [25].

Так же, представляет интерес ретроспективное исследование случай-контроль, проведенное Romero R, Hassan SS, Gajer P и соавт., т.к. в нем рассматривается разница во влагалищном микробиоме у здоровых небеременных женщин и беременных, у которых роды произошли в срок (38–42 недели) и без осложнений. Микробиота влагалища беременных женщин отличалась от таковой у небеременных женщин (более высокая встречаемость *Lactobacillus vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. Jensenii* и более низкая встречаемость 22 других типов у беременных женщин). Перечисленные штаммы лактобактерий относятся к перекись продуцирующим, а, значит, обладающим протективным действием в отношении бактериального вагиноза. Стабильность микробиоты влагалища у беременных была выше, чем у небеременных [18].

Если говорить о преждевременном разрыве плодных оболочек, как о предшественнике 30% преждевременных родах, то стоит остановиться еще на одном исследовании, проведенном Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A и соавт. Авторы исследовали микробиоту влагалища у женщин до и после преждевременного разрыва плодных оболочек. Бактериальный вагиноз, по данным исследователей, предшествовал трети случаев преждевременного разрыва плодных оболочек и сохранялся после развития данного осложнения беременности. Авторы исследовали влияние антибактериальных препаратов широкого спектра действия (в частности, эритромицина) на развитие бактериального вагиноза. У 47% женщин дисбиоз на фоне применения эритромицина усугубился. Все это привело к развитию такого осложнения, как сепсис новорожденного [28].

Исследования влагалищной микрофлоры в разные trimestры беременности дает больше информации в отношении рисков развития преждевременных родов. Например, развитие бактериального вагиноза в 1 и 2 триместрах достоверно чаще приводят к такому осложнению. Напротив, обнаружение дисбиоза влагалища в третьем триместре беременности не связано с данным осложнением [29].

Большая часть преждевременных родов (> 50%) является результатом попадания в околоплодные воды условно-патогенных микроорганизмов. Факторы, которые влияют на восприимчивость к этим микроорганизмам, не совсем понятны; однако есть доказательства того, что матриксная металлопротеиназа (ММП-8) изменяет

проницаемость шейки матки. В работе Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares и соавт. показано, что на концентрацию индуктора металлопротеиназы внеклеточного матрикса влияют представители вагинального микробного сообщества и концентрация изомеров D- или L-молочной кислоты в вагинальном секрете [16].

Большинство исследований не находят корреляции между бактериальным вагинозом и развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Gillet E и соавт. проанализировали 329 статей, из которых 17 двойных слепых исследований. Исследовали гетерогенные ($\chi^2 = 164,7$, $p < 0,01$, $I(2) = 88,5$) группы. Мета-анализ данных групп позволил обнаружить положительную связь между бактериальным вагинозом и предраковыми заболеваниями шейки матки [12]. Подобное исследование было проведено Kero K. и соавт, где изучалась связь инфицирования вирусом папилломы человека с бактериальным вагинозом. Среди 329 женщин с выявленным методом ПЦР вирусом папилломы человека у 12,2% встречался бактериальный вагиноз. В статье авторы делают акцент на то, что бактериальный вагиноз имеет значимую роль в персистенции вируса папилломы человека [23].

По данным США 2001–2004 гг., распространенность бактериального вагиноза среди женщин 14–49 лет составила почти треть обследованных (29%). Распространенность бактериального вагиноза варьировалась в зависимости от возраста, расы или этнической принадлежности, условий проживания. У чернокожих и латиноамериканских женщин была большая частота встречаемости бактериального вагиноза, чем у европеоидных женщин. Это подтверждают и исследования Ravel J, Gajer P, Abdo Z и соавт., где показано, что у афроамериканских и латиноамериканских представительниц значение pH достоверно выше, чем у европеоидов, что является фактором развития бактериального вагиноза [11, 15].

Самым частым осложнением бактериального вагиноза является аэробный вагинит, т.к. на место нормальной лактофоры приходят условно-патогенные микроорганизмы и, в первую очередь, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, ассоциированные с аэробным вагинитом. Отличием данного заболевания от бактериального вагиноза является наличие воспалительного процесса и/или эпителиальной атрофии [19].

Не менее значимой проблемой является дискомфорт, который вызывает бактериальный вагиноз. С 2011 по 2015 год в Шанхае было анкетировано 6150 женщин с аномальными выделениями из половых путей. По данным анкетирования, дискомфорт, связанный с заболеваниями влагалища, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей приводит к снижению работоспособности, ухудшению мыслительной деятель-

ности; у женщин с данными заболеваниями чаще встречается бесплодие и эктопическая беременность [20].

Переходя к проблеме антибиотикорезистентности стоит сказать, что в последние десятилетия характер микробиоты отдельных популяций значительно изменился, что не позволяет нам применять те же антибактериальные препараты, что и 10–15 лет назад [21].

Наш микробиом следует понимать как один из самых сложных компонентов человеческого организма. Использование β -лактамовых антибиотиков является одним из основных факторов влияющих на его состав. Степень изменения нашей микробиоты после применения антибиотиков зависит не только от химической природы антибиотика или комплекса антибиотиков, используемых для лечения конкретных инфекций, но также от типа введения, продолжительности и дозы введения [22].

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1» в 2016–2019 гг. В исследование взяты 150 женщин репродуктивного возраста от 18 до 45 лет (средний возраст $30,6 \pm 3,46$ лет), проживающие в Центральном районе города Новосибирска, с диагнозом бактериальный вагиноз. Предварительно, женщины обследованы для исключения ИППП и беременности.

Все женщины распределены на 5 групп: I группа ($n=30$) — лечение в соответствии с клиническими рекомендациями [1] — метронидазолом. I группе женщин санация проводилась метронидазолом в гелевой форме (0,75%) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней. II группа ($n=30$) так же пролечена в соответствии с клиническими рекомендациями [1] препаратом клиндамицин. Клиндамицин использовали согласно клиническим рекомендациям, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней. III группа ($n=30$) санировалась препаратом хлоргексидина биглюконат, 16 мг по 1 вагинальной табл. 2 раза в сутки, в течение 7 дней в соответствии с альтернативной схемой лечения бактериального вагиноза согласно клиническим рекомендациям [1], а также, в соответствии с инструкцией производителя. В IV группе ($n=30$) использован для санации препарат повидон-йода в виде суппозиторий 200 мг. Схема лечения — по 1 суппозиторию 2 раза в день во влагалище в течение 7 дней в соответствии с инструкцией к препарату.

В V группе ($n=30$) препаратом для лечения бактериального вагиноза выбран комплексный препарат, противомикробное комбинированное средство (антибиотик-аминогликозид + противомикробное и противо-

протозойное средство + противогрибковое средство + глюкокортикостероид) — «Эльжина», имеющий в составе орнидазола 500 мг, неомицина 65000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг. В соответствии с клиническими рекомендациями, орнидазол может быть использован в качестве альтернативной схемы лечения бактериального вагиноза. Применение комплексного препарата обоснованно профилактикой возникновения вульвовагинального кандидоза, а также для развития быстрого клинического эффекта. Препарат использовался в соответствии с инструкцией по 1 таблетке во влагалище 1р в сутки в течение 9 дней.

Всем пациенткам при первом визите проводилось следующее обследование: гинекологический осмотр с оценкой характера влагалищных выделений, pH-метрия содержимого влагалища, аминотест. Лабораторное обследование включало микроскопическое исследование отделяемого шейки матки и влагалища, исследование отделяемого цервикального на условно-патогенную флору, возбудителя трихомониаза, полимеразная цепная реакция для исключения инфицирования вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, Chl. Trachomatis, иммуноферментный анализ для исключения ВИЧ-инфицирования и сифилиса.

Критериями эффективности лечения являлись отсутствие субъективных жалоб, клинических проявлений бактериального вагиноза, а также лабораторно подтвержденный нормоценоз.

Обсуждение и результаты

В I группе все пациентки при обращении в женскую консультацию предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей. 25 из 30 пациенток (83,33%) отмечали неприятный запах выделений. 4 пациентки (13,33%) предъявляли жалобы на зуд половых органов. У всех обследованных было выявлено повышение pH ($5,87 \pm 0,4$) влагалищного содержимого при помощи тест-полосок «Кольпотест», аминотест оказался положительным у 28 (93,33%). Среднее количество лейкоцитов в заднем своде влагалища при микроскопии влагалищных мазков составило $6,43 \pm 4,91$, ключевые клетки выявлены в 27 пробах (90%). В посевах на условно-патогенную микрофлору возбудители не выявлены. Через 10 дней после окончания санации симптомы заболевания полностью исчезли у 14 женщин (46,67%). Зуд в области наружных половых органов отмечали 6 женщин (20%), 6 (20%) обращали внимание на неприятный запах выделений из половых путей. Аминотест оказался положительным в 11 пробах (36,67%), ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены у 6 пациенток (20%), мицелий грибов у 7 (23,33%). Среднее число лейкоцитов в мазке составило $7,67 \pm 8,5$. При бактериологическом

исследовании отделяемого заднего свода влагалища были выявлены *Candida albicans* у 7 пациенток (23,33%), *Staphylococcus epidermidis* у 1 (3,33%), *Streptococcus spp.* — 1 (3,33%). Таким образом, эффективность метронидазола для вагинального применения 46,67%. У 7 (23,33%) исследуемых препарат не показал свою эффективность. В 7 (23,33%) случаях применение метронидазола спровоцировало вульвовагинальный кандидоз, а у 2 (6,67%) пациенток развился вагинит.

Пациентки II группы при первичном осмотре предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей. 21 (70%) из них отмечала неприятный запах выделений. Зуд наружных половых органов беспокоил 5 (16,67%) женщин. При исследовании отделяемого заднего свода влагалища аминотест оказался положительным у 30 (100%) женщин, ключевые клетки обнаружены у 28 (93,33%). Повышение pH зарегистрировано у всех обследованных и составило $5,73 \pm 0,4$. Среднее количество лейкоцитов в отделяемом заднего свода влагалища $6,0 \pm 5,25$ в поле зрения. В посевах отделяемого заднего свода влагалища на условно-патогенную флору возбудитель не выявлен ни у одной из пациенток. Через 10 дней симптомы заболевания полностью регрессировали у 15 (50%) пациенток. Зуд сохранился у 3 (10%), неприятный запах выделений у 7 (23,33%). У всех обследованных при микроскопии отделяемого заднего свода влагалища среднее число лейкоцитов составило $10,17 \pm 12,2$, аминотест остался положительным у 9 (30%), ключевые клетки обнаруживались у 7 (23,33%), мицелий грибов у 4 (13,33%). При бактериологическом исследовании влагалищного отделяемого у 4 (13,33%) пациенток выявлен *Candida albicans*, *Streptococcus spp.* у 1 (3,33%), *Escherichia coli* у 1 (3,33%). Таким образом, эффективность клиндамицина для влагалищного применения составила 50%. Не показал эффективности у 8 (26,67%) обследованных. Вульвовагинальный кандидоз на фоне применения клиндамицина развился у 4 (13,33%), вагинит у 3 (10%).

Все пациентки III группы на первичном приеме предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей. Неприятным запахом выделения сопровождалась у 21 пациентки (70%), зудом наружных половых органов различной интенсивности у 6 (20%). При исследовании отделяемого заднего свода влагалища аминотест был положительным у 28 женщин (93,33%), ключевые клетки при микроскопии обнаружены у 19 (63,3%). У всех женщин pH влагалищного отделяемого было высоким и составляло $6,37 \pm 0,3$, среднее число лейкоцитов $5,73 \pm 5,05$. При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища на условно-патогенную флору возбудители не обнаружены ни у одной из обследованных. Через 10 дней после окончания санации симптомы заболевания полностью регрессировали у 11

женщин (36,67%). Зуд сохранялся у 4 (13,33%) санированных, неприятный запах выделений у 7 (23,33%). Аминотест остался положительным у 8 (26,67%) пациенток. При бактериоскопическом исследовании ключевые клетки сохранялись у 7 (23,33%), мицелий грибов у 5 (16,67%), среднее число лейкоцитов составило $7,87 \pm 7,07$. В бактериологическом посеве отделяемого заднего свода влагалища обнаружены *Candida albicans* в 4 (13,33%) пробах, *Klebsiella spp.* в 1 (3,33%). Таким образом, эффективность хлоргескидина биглюконата для вагинального применения составила 36,67%. Неэффективен препарат оказался у 10 (33,33%) санированных. Вульвовагинальный кандидоз возник у 5 (16,67%), цитолитический вагиноз развился у 1 (3,33%), обнаружен вагинит у 3 (10%).

В IV группе все пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей. У 19 (63,33%) из них выделения сопровождалась неприятным запахом, у 8 (26,67%) — зудом наружных половых органов различной степени выраженности. У всех больных при исследовании влагалищного отделяемого был положительным аминотест, повышение pH (составило $6,06 \pm 0,4$). При микроскопии отделяемого заднего свода влагалища ключевые клетки обнаружены у 24 (80%) обследованных, среднее число лейкоцитов составило $6,37 \pm 5,25$. При бактериологическом исследовании влагалищного отделяемого на условно-патогенную флору возбудителей не было выявлено ни в одном из образцов. Через 10 дней после проведения курса лечения препаратом повидон-йода для влагалищного введения исчезновение симптомов заболевания отметили 14 (46,67%) санированных. Зуд наружных половых органов сохранился у 7 (23,33%), неприятный запах выделений у 4 (13,33%). Аминотест оказался положительным у 8 (26,67%) женщин, ключевые клетки обнаружены при микроскопии у 5 (16,67%), мицелий грибов у 5 (16,67%). Среднее число лейкоцитов после санации составило $9,37 \pm 9,33$. В бактериологических посевах отделяемого заднего свода влагалища обнаружены *Candida albicans* в 3 пробах (10%), *Enterococcus spp.* в 1 (3,33%), *Corynebacterium spp.* в 1 (3,33%). Эффективность санации препаратом повидон-йода для влагалищного введения составила 46,67%. Показал свою неэффективность препарат в 7 (23,33%) случаях. Вульвовагинальный кандидоз на фоне лечения развился у 5 (16,67%) пациенток, вагинит у 4 (13,33%).

В V группе все пациентки при первичном осмотре предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом. 8 (26,67%) из них беспокоил зуд наружных половых органов. Аминотест с влагалищным отделяемым был положительным у 28 (93,3%) обследованных, pH повышен, составил $5,76 \pm 0,6$. При бактериоскопии отделяемого заднего свода влагалища у всех пациенток обнаружены ключевые клетки, среднее число лейкоцитов составило $5,73 \pm 5,54$. При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого на условно-патогенную микрофлору возбудители не выявлены. Через 10 дней после окончания санации препаратом «Эльжина» 24 (80%) пациентки отметили полное исчезновение симптомов заболевания. Неприятный запах выделений сохранился у 5 (16,67%) санированных, зуд у 3 (10%). Положительный аминотест сохранился в 6 (20%) пробах, ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены в 3 (10%). Среднее число лейкоцитов в мазке $5,46 \pm 5,25$. В бактериологическом посеве содержимого влагалища в 1 (3,33%) пробе обнаружен *Corynebacterium spp.* Таким образом, эффективность комплексного препарата «Эльжина» составила 80%. Неэффективен препарат оказался у 5 (16,67%) пациенток, вагинит на фоне лечения развился у 1 (3,33%) женщины.

Заключение

В I, II, III и IV группе эффективность санации ниже, т.к. препараты направлены в большей степени на ликвидацию *Gardnerella vaginalis* с меньшим воздействием или полным отсутствием его на другие возбудители бактериального вагиноза (в частности, *Mobilincus*, *Atorobium vaginae*, *Bacteroides spp.*, *Prevotelle spp.*, *Veilonella*) [15].

Как видно из представленных результатов, действующие вещества комбинированного препарата последнего поколения, примененного в V группе («Эльжина») имеют наименьший риск резистентности бактерий, обеспечивают максимальный спектр действия и высокую эффективность при бактериальном вагинозе. В настоящее время важно иметь возможность назначить комбинированный препарат в день обращения, без ожидания результатов анализов, не боясь побочных эффектов в виде развития вульвовагинального кандидоза, как в случае изолированного применения антибактериального препарата. [26]

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахматулина М.Р., Малова И. О., Соколовский Е. В. и соавт «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом», 2015 год
2. Волков В.Г., Заикина Ф. Я., Култыгина С. В. Современные подходы к прогнозированию возникновения преждевременных родов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 112–113.
3. Мартыненко П.Г., Волков В. Г., Заикина Ф. Я., Кузьмина И. В., Логинова Т. А. Новые аспекты профилактики преждевременных родов среди пациенток, имеющих симптомы угрозы прерывания беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 151–153.

4. Lamont R. F. *Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth* // *Front Immunol*. 2015. V. 6, № 16. P. 566.
5. Маринкин И.О., Трунченко Н. В., Серяпина Ю. В., Никитенко Е. В., Макаров К. Ю., Айдагулова С. В. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции // *Проблемы репродукции*. 2017. № 1. С. 29–36.
6. Трунова Л.А., Горбенко О. М., Шваюк А. П., Макаров К. Ю., Янова И. В., Обухова О. О., Трунов А. Н. Иммунобиохимические изменения у пациенток с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии клинической ремиссии. *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4. № 4. С. 4–8.
7. Макаров К.Ю., Ефремов А. В., Трунов А. Н. Патогенетическое обоснование иммунореабилитации пациенток с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии ремиссии *Журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2004. № 4. С. 6.
8. Пилецкая У.В., Макаров К. Ю. Поиск новых подходов к лечению неспецифических болезней влагалища. *Интеллектуальный потенциал XXI века. Сборник тезисов*. 2017. С. 9–12
9. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, предс. А. А. Кубанова «Бактериальный вагиноз», Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями. *Клинические рекомендации*, 2013 С. 15–19
10. Qi Cheng, Daniel Nelson, Shiwei Zhu, and Vincent A. Fischetti. Removal of Group B Streptococci Colonizing the Vagina and Oropharynx of Mice with a Bacteriophage Lytic Enzyme. *Antimicrob Ag*
11. Allsworth J.E., Peipert J. F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109, N1. — P. 114–120
12. Association between bacterial vaginosis and CIN: systematic review and meta-analysis / Gillet E. [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7(10). — e45201.
13. O’Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One*. 2013;8(11): e80074. doi: 10.1371/journal.pone.0080074.
14. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, et al. Identification and H2O2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol*. 2004;42:713–7. doi: 10.1128/JCM.42.2.713–717.2004.
15. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4680–7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
16. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares, et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *MBio*. 2013;4e00460–e00413. doi: 10.1128/mBio.00460–13
17. Petricevic L, Domig K, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep*. 2014;4:51362. doi: 10.1038/srep05136.
18. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):10. doi: 10.1186/2049–2618–2–10
19. Donders GG, Ruban K, Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(5):477. doi:10.1007/s11908–015–0477–6
20. Wang H, Huang Z, Wu Z, Qi X, Lin D. An epidemiological study on vaginitis in 6,150 women of reproductive age in Shanghai. *New Microbiol*. 2017 Apr;40(2):113–118. Epub 2017 Mar 3.
21. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jul 27;17(8):461–463. doi: 10.1038/nri.2017.77.
22. Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbas C, Moya A. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol*. 2017 Jun 15;134:114–126. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.007. Epub 2016 Sep 15.
23. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;36(11):2215–2219. doi: 10.1007/s10096–017–3048-y. Epub 2017 Jul 5.
24. А.А. Синякова. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исходы беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2017. — Т. 66. — № 6. — С. 89–100
25. Е.И. Смирнова. Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз: есть ли связь? // *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. — 2017. — № 1. — С. 118–123
26. Соколова Т.М., Маринкин И. О., Кулешов В. М., Макаров К. Ю. Опыт применения нового комбинированного препарата для лечения урогенитальных инфекций. // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 2. С. 74–78
27. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, Lillis R, Myers L, Nsuami MJ, Eren AM, Brown J, Taylor CM, Martin DH. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2016 Apr 19;4:16. doi: 10.1186/s40168–016–0161–6.
28. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, Terzidou V, Holmes E, Nicholson JK, Bennett PR, MacIntyre DA. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018 Jan 24;16(1):9. doi: 10.1186/s12916–017–0999-x.
29. Son KA, Kim M, Kim YM, Kim SH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Jan;61(1):38–47. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.38. Epub 2017 Dec 26

© Пилецкая Ульяна Владимировна (deka2506@rambler.ru), Макаров Константин Юрьевич (fdpngma@mail.ru),
Соколова Татьяна Михайловна (tatyana3965@mail.ru), Козак Юлия Владимировна (juliakozak@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»