

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Муртазина Зинфира Альбертовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Ящук А.Г.

Уфа – 2018

Оглавление

Введение	3
Глава 1 Обзор литературы	9
1.1 Особенности патогенеза и клинического течения бактериального вагиноза	9
1.2 Современные методы диагностики бактериального вагиноза	13
1.3 Значение биопленок в диагностике и течении бактериального вагиноза	20
1.4 Профилактика рецидива бактериального вагиноза	24
Глава 2 Материалы и методы исследования	30
Глава 3 Клиническое значение аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды	50
3.1 Клинико-социальная характеристика женщин с рецидивом бактериального вагиноза	50
3.2 Оценка прогностической значимости проведения аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды	62
Глава 4 Профилактические мероприятия у женщин группы высокого риска по развитию бактериального вагиноза	81
Заключение	93
Выводы	106
Рекомендации для практического применения	107
Список сокращений	108
Список литературы	109

Введение

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом экосистемы влагалища, характеризующийся усиленным ростом облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким уменьшением количества доминирующей микрофлоры – лактобактерий *Lactobacillus spp.* в вагинальном отделяемом или их отсутствием. Распространенность заболевания составляет от 8 до 51% женского населения, занимая ведущее место в структуре гинекологической патологии [25, 102, 130].

«Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утверждённая Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р, предусматривает совершенствование методов ранней диагностики состояния микробиоты человека, снижение частоты антибиотикорезистентности как основных факторов возникновения угрозы жизни и потери здоровья людей, с целью предотвращения значительных потерь материальных и трудовых ресурсов и повышения эффективности программ здравоохранения в целом. Нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты влагалища лежит в основе широкого распространения антимикробной устойчивости, что, в конечном итоге, влияет на эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных заболеваний человека, способствует повышению смертности и ухудшению показателей здоровья населения. Бактериальный вагиноз, являясь ключевым звеном в развитии широкого спектра гинекологических заболеваний и акушерских осложнений, приводит к снижению репродуктивного потенциала населения, ухудшению демографических показателей и, как следствие, к значительным социально-экономическим потерям.

В настоящий момент признанными критериями диагностики БВ являются критерии Amsel или Nugent, основанные на клинических проявлениях или результатах лабораторных исследований [16, 18, 19, 67, 79, 98, 110]. Указанные

критерии оценивают поздние этапы патогенеза БВ, в то время как ранние признаки заболевания своевременно не выявляются, не подвергаются адекватному лечению и закономерно приводят к развитию клинической симптоматики, что расценивается как манифестация или рецидив бактериального вагиноза. К таким признакам относятся: нарушение соотношения между лактат-продуцирующими *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus spp.*, которые не синтезируют лактат и перекись водорода или вырабатывают его в недостаточном количестве; сдвиг pH вагинальной среды в щелочную сторону; изменение соотношения аэробных и анаэробных бактерий [52, 65, 88]. Таким образом, данные проявления можно считать ранними предикторами развития БВ. Отсутствие современных методов верификации указанных предикторов бактериального вагиноза приводит к его несвоевременной диагностике и, как следствие, к клинической манифестации заболевания.

Сдвиг pH вагинальной среды в щелочную сторону традиционно оценивается исключительно в заднем своде влагалища с применением индикаторных тест-систем. Между тем дисбиотические процессы могут иметь различную топографию – в зависимости от места локализации патологической биоплёнки с аномальным составом микробиома влагалища. Ранним признаком формирования такой биоплёнки является изменение значений pH на поверхности слизистой оболочки влагалища.

Вышеизложенное требует разработки новых, более доступных и эффективных методов диагностики БВ, что, в конечном итоге, позволит усовершенствовать методы профилактики. В частности, в медицине давно применяется способ аппаратной pH-метрии, прежде всего – в хирургии и гастроэнтерологии, что продиктовано высокой точностью указанного метода, простотой выполнения и хорошей воспроизводимостью результатов, однако до настоящего времени аппаратная pH-метрия влагалищной среды не нашла широкого распространения в акушерстве и гинекологии.

Учитывая всё изложенное выше, были сформированы цель и задачи исследования.

Цель исследования

Оптимизация методов ранней диагностики бактериального вагиноза для повышения эффективности профилактики рецидивов заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить возможности применения аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды в диагностике состояния микрофлоры влагалища.
2. Оценить возможности прогнозирования развития бактериального вагиноза с учётом результатов аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды.
3. Разработать эффективные методы профилактики рецидивов бактериального вагиноза.

Научная новизна

Впервые с использованием уникального аппаратного метода изучены пространственные особенности рН влагалища при нормоценозе и бактериальном вагинозе. Разработана технология построения индивидуальной пространственной карты рН вагинальной среды. На основании индивидуальных значений рН влагалища здоровых пациенток разработана пространственная карта рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения. Предложен новый метод оценки функционального состояния микробиоценоза влагалища. Выявлен дополнительный фактор риска развития бактериального вагиноза: отклонение индивидуальных значений рН вагинальной среды пациентки за пределы границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения. На основании полученных данных разработаны диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие повысить эффективность профилактики рецидива бактериального вагиноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана методика проведения измерений рН вагинальной среды аппаратным методом. Выявлены характерные топографические особенности рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения и дисбиотических процессах. Продемонстрирована прогностическая ценность измерения рН

вагинальной среды аппаратным методом в развитии рецидива бактериального вагиноза. Разработаны диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие предотвратить рецидив бактериального вагиноза.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнялась в три этапа. На первом этапе приняли участие 422 женщины, получившие лечение по поводу рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». Всем пациенткам проведена оценка pH отделяемого влагалища методом аппаратной топографической pH-метрии вагинальной среды (АТПМ ВС) с построением индивидуальных пространственных карт pH вагинальной среды (ПК ВС). Далее в течение 6 месяцев было проведено проспективное наблюдательное исследование, позволившее выявить женщин, у которых в течение указанного периода не развились клинические признаки рецидива БВ (n=295). На основании индивидуальных пространственных карт pH вагинальной среды таких женщин была построена пространственная карта pH вагинальной среды при безрецидивном течении.

Для оценки прогностической значимости ПК ВС при безрецидивном течении в развитии рецидива БВ был спланирован и проведен второй этап исследования. Из пациенток, получивших лечение рецидива БВ, были сформированы две группы: в первую группу вошли 73 пациентки, у которых индивидуальная ПК ВС выходила за пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении (группа высокого риска). Во вторую группу второго этапа были включены 433 женщины, чьи индивидуальные ПК ВС располагались внутри границ ПК ВС при безрецидивном течении (группа низкого риска). В течение 6 месяцев за всеми пациентками второго этапа проводилось динамическое наблюдение, включавшее оценку признаков БВ и измерение pH вагинальной среды.

На третьем этапе исследования была произведена оценка возможности эффективной профилактики бактериального вагиноза. Для этого пациентки, получившие лечение по поводу рецидива БВ и относящиеся к группе высокого

риска по его развитию, были разделены методом простой рандомизации на две группы. В группу 3.1 вошли 70 женщин (контрольная группа), которым проводилась противорецидивная терапия, в группу 3.2 вошли 66 женщин (основная группа), которым назначалась циклическая схема профилактики, целью которой было восстановление нормальных значений pH влагалища (по результатам АТПМ ВС). После завершения профилактических мероприятий за всеми пациентками третьего этапа также проводилось динамическое наблюдение, включавшее оценку признаков БВ и измерение pH вагинальной среды.

При выполнении исследовательской части работы производились сбор анамнеза, оценка соматического и акушерско-гинекологического статуса, менструальной и репродуктивной функций, применялись общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. В ходе гинекологического осмотра выполнялась АТПМ ВС в шести точках по запатентованной авторской технологии. Комплекс лабораторных методов включал микроскопическое исследование влагалищного содержимого, комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта путем сравнения содержания конкретных представителей микробиоты влагалища с общей бактериальной массой (ОБМ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени». При необходимости пациентка направлялась на консультирование к смежным специалистам.

По результатам проводилась статистическая обработка полученных данных на персональном компьютере с использованием соответствующего программного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Аппаратная топографическая pH-метрия вагинального содержимого является методом, позволяющим оценить функциональное состояние микробиоты влагалища путём построения индивидуальной пространственной карты pH вагинальной среды.

2. Независимым фактором риска развития рецидива бактериального вагиноза после завершения курса терапии является отклонение индивидуальных

значений рН влагалища пациентки за пределы границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения.

3. Эффективным методом профилактики рецидивов бактериального вагиноза является восстановление значений рН влагалища в границах пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения БВ, путем применения пре- и пробиотиков.

Внедрение в практику

По результатам проведённого исследования были сформулированы практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику женской консультации ГБУЗ МЗ РБ ГКБ №8 города Уфы, ГБУЗ МЗ РБ родильный дом №3 города Уфы. Результаты работы используются в учебном и лечебном процессах, осуществляемых на кафедре акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России у студентов, ординаторов и практических врачей акушеров-гинекологов.

Апробация работы

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, доложены и обсуждены на 81-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт–Петербург, 2018).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности патогенеза и клинического течения

бактериального вагиноза

Разработка и внедрение методов диагностики состояния микробиоты, методов ее сохранения и восстановления нарушенных природных микробиоценозов человека определена основной задачей «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утверждённой Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р.

Влагалище женщины является динамичной, но сбалансированной экосистемой, состоящей из различных микроорганизмов, в сумме называемых влагалищной микробиотой [93, 106]. В её состав входит комплекс популяций аэробных и анаэробных бактерий, которые могут достигать до 10^9 анаэробных и 10^8 аэробных колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл влагалищного содержимого [49]. У большинства женщин при нормоценозе типичными основными представителями вагинальной микробиоты являются *Lactobacillus spp.* [93], которые продуцируют молочную кислоту, перекись водорода (H_2O_2) [4] и лизоцим, благодаря чему препятствуют колонизации влагалища другими, в том числе патогенными микроорганизмами [89]. Лактобактерии при нормоценозе при помощи молочной кислоты способствуют поддержанию pH среды влагалища в пределах 3,5–4,5 [111], обеспечивают барьерную функцию эпителиальных клеток влагалища и стимулируют врождённый иммунитет макроорганизма хозяина [121]. Гормональные изменения, спринцевания и сексуальная активность могут привести к влагалищной колонизации условно патогенными и патогенными бактериями, что ведёт к нарушению вагинальной микробиоты с развитием бактериального вагиноза, аэробного вагинита вплоть до манифестации инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [2, 8, 9, 12, 21, 27, 29, 34, 35]. Под термином «бактериальный вагиноз» в настоящий момент принято понимать преобладание в составе вагинальной микрофлоры облигатно-анаэробных бактерий на фоне снижения содержания *Lactobacillus spp.* [16].

В структуре гинекологической патологии бактериальный вагиноз занимает ведущее место. Его распространенность составляет от 8 до 51% женского населения и различается в зависимости от географического местоположения, социально-экономического статуса и этнической принадлежности [25, 39, 102, 130]. Для данного заболевания наиболее характерными являются симптомы вагинального дискомфорта (в том числе влажностный или промежностный зуд) и повышенное количество серых, с неприятным запахом, однородных выделений [16, 18, 31, 42].

Международная классификация болезней X пересмотра не содержит такой рубрики, как «Бактериальный вагиноз», традиционно его относят к рубрике «Другие невоспалительные заболевания влагалища» (N.89.0). Поиски этиологического фактора, приводящего к развитию данного заболевания, продолжаются до настоящего времени. Среди возможных причин БВ называлась колонизация влагалища одним из микроорганизмов (моноэтиологическая теория): *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.* и др. В последнее время мировое акушерско–гинекологическое сообщество придерживается мнения о бактериальном вагинозе как о полиэтиологическом заболевании – полимикробном невоспалительном синдроме, сопровождающимся снижением количества типичных для вагинальной микробиоты лактат-продуцирующих лактобацилл (менее 10^4 КОЕ/мл), ростом pH вагинальной среды, превалированием БВ-ассоциированных бактерий и неспорообразующих анаэробов [15, 17, 19].

В патогенезе бактериального вагиноза можно выделить несколько этапов. На первом этапе у изначально здоровой женщины, микробиота влагалища которой содержит преимущественно лактат- и H_2O_2 -продуцирующие лактобациллы, происходят сдвиги, приводящие к снижению образования молочной кислоты. Зачастую это связано с уменьшением содержания *Lactobacillus acidophilus* и увеличением форм лактобактерий, продуцирующих мало перекиси водорода и молочной кислоты. В таких условиях pH влагалищной среды начинает повышаться, хотя превалирующими в микробиоте остаются бактерии *Lactobacillus*

spp. Единственным внешним проявлением этого этапа является увеличение рН влагалища, иные клинические проявления дисбиоза влагалища отсутствуют. Таким образом, процесс развития бактериального вагиноза уже запущен, но типичных клинических проявлений, кроме изменения рН, не наблюдается. Проблема заключается в том, что не существует достоверных легко воспроизводимых методов диагностики этого этапа развития бактериального вагиноза, позволяющих оценить уровень кислотности влагалища не только в заднем своде, но и в других отделах. [36, 46].

Далее, в условиях дефицита H_2O_2 и молочной кислоты, создаются предпосылки к увеличению численности условно-патогенных микроорганизмов, что усугубляется способностью некоторых видов H_2O_2 -негативных лактобацилл создавать биоценозы с условно-патогенными микроорганизмами. В вагинальной микробиоте происходит увеличение содержания таких аэробных и анаэробных микроорганизмов, как микроаэрофильные бактерии (*Gardnerella vaginalis*), анаэробные бактерии (*Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*) и ряда других. В связи с повышенным гидролизом гликогена и развивается его дефицит, в качестве альтернативного источника питания лактобациллы потребляют глицерин, метаболизирующийся до цитолizина. Последний приводит к гибели эпителиоцитов и появлению в вагинальном отделяемом «ключевых» клеток – слущенных клеток эпителия с адсорбированными на них представителями вагинальной микробиоты.

На фоне увеличения содержания облигатно-анаэробных бактерий начинается синтез аномальных аминов, которые в условиях роста рН влагалища становятся летучими, что приводит к появлению специфического «рыбного» запаха. Отторгнутые эпителиальные клетки вместе с бактериальными полиаминами и находящимися во влагалище органическими кислотами формируют обильные вагинальные выделения. При этом повреждения самой слизистой оболочки влагалища не происходит, поэтому отсутствует лейкоцитарная реакция со стороны макроорганизма. С этого момента регистрируется типичная клиническая картина бактериального вагиноза в виде

патологических выделений из влагалища с резким неприятным запахом [1, 10, 11, 43, 68].

Бактериальный вагиноз является клинически важным состоянием из-за многочисленных неблагоприятных последствий для здоровья женщины, таких как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодного пузыря, низкая масса тела при рождении, преждевременные роды, увеличение числа случаев тазовой инфекции после аборта, воспаление культи влагалища после гистерэктомии, эндометрит, цервицит, инфекции мочевых путей, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, повышенный риск ВИЧ-инфицирования, повышенная вероятность внематочной беременности, бесплодия и хронических тазовых болей [24, 30, 37, 38, 65, 103]. За счёт скопления в стенке влагалища нейтрофилов, наблюдающегося при БВ, и выхода из них веществ, вызывающих деградацию волокон коллагена, частые рецидивы бактериального вагиноза отнесены к факторам риска по развитию опущения стенок влагалища с формированием цисто- и ректоцеле [9, 44, 45, 48, 55].

В настоящее время предложено большое количество методов и схем лечения бактериального вагиноза, но их эффективность не превышает 80 – 85%. Серьёзной проблемой остаются рецидивы бактериального вагиноза, которые встречаются у 30% пациенток уже через 3 месяца после лечения [18]. После первого эпизода заболевания в течение года рецидив возникает у 58% женщин, получавших терапию метронидазолом, у 32% - клиндамицином [6]. С увеличением кратности рецидивов этот показатель увеличивается до 70 – 80% [14, 51]. Такая неудовлетворительная статистика свидетельствует о неполной изученности этиологии и патогенеза бактериального вагиноза.

Попытка объяснить сложившуюся ситуацию привела некоторых исследователей к мысли о том, что после проведения лечения у ряда пациенток бактериальный вагиноз не излечивается, а переходит из симптомной формы, для которой характерны внешние, объективные и субъективные признаки, в бессимптомную форму [16, 18, 31, 42]. Для бессимптомной формы бактериального вагиноза характерно сохранение морфологического субстрата –

дефицита лактобактерий, продуцирующих молочную кислоту на поверхности слизистой влагалища при почти полном отсутствии роста анаэробных бактерий. В связи с этим отсутствуют типичные клинические признаки БВ в виде цитолиза эпителиоцитов – «ключевых клеток», летучих аминов, обеспечивающих «рыбный» запах, и патологических выделений. Данная форма соответствует первому этапу развития бактериального вагиноза, о чём говорилось выше. Распространённость бессимптомной формы БВ может варьировать от 10 до 66% [67, 120, 134]. Данная форма БВ, как правило, своевременно не выявляется, как следствие – не подвергается адекватному лечению и закономерно переходит в симптомную форму (соответствует второму этапу в патогенезе БВ), что выражается в частых рецидивах заболевания [132].

До настоящего момента в отечественной литературе не находит широкого отражения термин «бессимптомный бактериальный вагиноз», маркером которого является сдвиг рН вагинальной среды в щелочную сторону. Нет критериев его диагностики, не оценена его значимость, как фактора риска рецидива заболевания.

1.2 Современные методы диагностики бактериального вагиноза

В настоящий момент в мире остаются признанными две стратегии диагностики БВ: клиническая, по Amsel и клинико-лабораторная, по Nugent. В России широко используются критерии R. Amsel (1983), названные в мировой литературе «золотым диагностическим стандартом». Согласно данной стратегии, диагноз «Бактериальный вагиноз» считается подтвержденным при наличии трех из четырех признаков:

- гомогенные выделения из влагалища;
- повышенное значение рН в отделяемом заднего свода влагалища;
- положительный аминный тест;
- наличие «ключевых» клеток в мазках, окрашенных по Граму или метиленовым синим [109].

Чувствительность метода – более 90%, специфичность – 77% при условии наличия, как минимум трех из четырех перечисленных диагностических критериев.

Кислая среда – основной механизм, который элиминирует патогенную микрофлору и поддерживает идеальные условия для роста лактобацилл. Ни один инфекционный агент, за исключением условно-патогенных *Candida albicans* и *Mollicutes spp.*, в кислой среде (рН = 3,8 – 4,5) размножаться не может. Именно поэтому лучшим методом контроля состояния функциональной защитной системы влагалища считают рН-метрию. Изменение уровня рН – первый признак неблагополучия вагинальной микрофлоры, который может быть обнаружен ещё до разворачивания типичной клинической картины БВ [36, 46].

Для определения уровня рН используется индикаторная универсальная бумага с эталонной шкалой, позволяющая проводить измерения в пределах от 3,0 до 5,5. Для измерения рН отделяемое, либо наносится тампоном на бумагу, либо полоска бумаги помещается в вагинальную жидкость на браншах извлеченного вагинального зеркала. Значение рН вагинального отделяемого при БВ превышает нормальные показатели (более 4,5), что определяется элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания и уменьшением образования молочной кислоты [109]. Существует вероятность получения ложноположительных результатов при попадании в отделяемое цервикальной слизи, крови, спермы. Эти биологические жидкости имеют более высокую рН. Необходимо отметить, что рН при трихомонадной инфекции также повышается. Чувствительность и специфичность теста – 89 и 85% соответственно [23].

Вторым по значимости диагностическим критерием БВ является визуализация «ключевых» клеток. «Ключевые» клетки – это отслоившиеся клетки эпителия влагалища, поверхность которых усеяна размножившимися бактериями, за счет чего клетка имеет «зернистый» вид [109]. Края ключевых клеток выглядят нечеткими или «пунктирными» из-за адгезии мелких палочек и кокков, *Gardnerella*, *Mobiluncus* и др., которые часто невозможно различить.

Причина появления «ключевых» клеток – повышенный гидролиз гликогена, обусловленная разрастанием таких аэробных и анаэробных микроорганизмов, как микроаэрофильные бактерии (*Gardnerella vaginalis*), анаэробные бактерии (*Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*) и ряд других. Лактобациллы в качестве альтернативного источника питания используют глицерин, метаболизирующийся до цитолизина, разрушающего поверхностный слой вагинального эпителия, что приводит к десквамации эпителиоцитов с адсорбированными на их поверхности представителями микробиоты [1, 43, 68]. Количество «ключевых» клеток, обнаруживаемых под большим увеличением микроскопа ($\times 1000$) в полях зрения, не влияет на результаты диагностики БВ. Результат исследования на выявление «ключевых» клеток можно считать положительным, если в трех исследованных полях зрения обнаруживается хотя бы одна клетка [23].

С целью обнаружения положительного аминного теста – «рыбного» запаха – смешивают каплю влагалищной жидкости и каплю 10% раствора КОН на предметном стекле. Появляющийся при этом запах оценивают немедленно, так как он быстро рассеивается. Появление запаха происходит вследствие изменения состава органических кислот в вагинальной жидкости и повышения уровня органических аминов (путресцина, кадаверина, триэтиламина и др.) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот, осуществляемые анаэробными бактериями. Нелетучие соли этих соединений при щелочном значении pH превращаются в летучие амины, и «рыбный» запах становится ощутимым или усиливается [109]. При этом *Gardnerella vaginalis*, при БВ выделяемая с достаточно высокой частотой, не продуцирует эти соединения. Поэтому при полном доминировании *Gardnerella vaginalis* в составе вагинальной микрофлоры аминный тест будет отрицательным. Неприятный «рыбный» запах выделений может усиливаться или появляться после полового контакта, а также во время менструации. Чувствительность и специфичность этого теста – 79 и 97% соответственно [23].

Клинические проявления в виде выделений из влагалища: гомогенные, жидкие, с неприятным запахом, беловато-серого цвета, с резким неприятным

запахом «несвежей рыбы». Характер выделений бывает различным и зависит от продолжительности болезни. В начале бели жидкой консистенции, белого или сероватого цвета. При длительном бактериальном вагинозе (2 года и более) выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенистыми, напоминают творожистую массу, тягучие и липкие, равномерно распределены по стенкам влагалища. Однако указанное «основное проявление» наблюдают только при манифестном БВ, т.е. не более, чем у половины женщин с бактериальным вагинозом [25]. К сожалению, клиническая значимость критериев R. Amsel на этапе верификации бессимптомного бактериального вагиноза снижается, что связано с отсутствием выделений или каких-либо других субъективных симптомов БВ [23].

В 1991 году R. P. Nugent и соавторы предложили свои лабораторные критерии диагностики бактериального вагиноза (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis), которые также используются в мировой медицине при диагностике бактериального вагиноза [16, 110]. В основе указанного метода лежит система баллов (очков) от 0 до 7 и их комбинация для диагностики и оценки степени бактериального вагиноза по трём бактериальным морфотипам влагалища: *Lactobacillus spp.* (большие грамположительные палочки), *Gardnerella vaginalis* и *Bacteroides spp.* (мелкие грамвариабельные и грамотрицательные кокки), *Mobiluncus spp.* (изогнутые грамвариабельные палочки). Метод Nugent позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, проявляющиеся в исчезновении нормальных лактобацилл и доминировании *Gardnerella spp.* и анаэробов, а также *Mobiluncus spp.* Недостатками метода являются трудоемкость и сложность применения в рутинной практике [23, 110].

Хотя система подсчета баллов по Nugent используется в ряде стран для диагностики БВ, большинство врачей предпочитают использовать простые точные клинические критерии, которые не отнимают много времени и средств, для интерпретации которых не нужны специфическое лабораторное оборудование и специалисты [56, 110]. Так, при сравнении чувствительности и специфичности критериев Amsel с балльной системой Nugent в ряде исследований было отмечено

их совпадение [78, 79]. Несмотря на широкое признание критериев Nugent, важно помнить, что этот метод отражает относительные соотношения крупных грамположительных палочек (*Lactobacillus spp.*), мелких грамотрицательных палочек и изогнутых грамотрицательных палочек [110]. В то же время недавние геномные исследования показали, что некоторые женщины не имеют выраженных колоний *Lactobacillus spp.*, подкисление влагалища у них происходит за счёт других бактерий [81], а микроорганизмы, связанные с БВ, расцениваются как компоненты нормальной микрофлоры влагалища [16]. Все это делает культуральные методы дорогостоящими, трудоемкими и неубедительными для диагностики БВ. Кроме того, пусковым фактором развития БВ является именно повышение pH влагалища, в том числе за счёт увеличения содержания лактобактерий, не продуцирующих молочную кислоту и перекись, что не учитывается в данной методике верификации диагноза. Немаловажным считается и тот факт, что определение момента для начала антибактериальной терапии и её состав не зависят от качественного результата микробиологического исследования – учитывается сам факт дисбиоза, а не его этиология [60, 75, 90]. В таких условиях критерии Nugent теряют свою диагностическую и прогностическую ценность, уступая клинически-ориентированным критериям Amsel.

Лактобактерии различаются по своим способностям продуцировать перекись водорода H_2O_2 . С введением методик, основанных на молекулярном анализе, стало возможным соотнести выработку H_2O_2 с индивидуальными бактериями и штаммам одного и того же вида *Lactobacillus spp.* [5, 19].

Lactobacillus crispatus и *Lactobacillus jensenii* неизмеримо активнее продуцируют перекись водорода – мощный защитный фактор (95% штаммов). *Lactobacillus gasseri* обладали средней способностью к выработке перекиси водорода (71% штаммов) и только 9% штаммов *Lactobacillus iners* продуцируют H_2O_2 [25, 28, 47].

Если преобладание в биотопе *Lactobacillus crispatus* создает серьезные трудности для размножения условно-патогенной микрофлоры, то доминирование *Lactobacillus iners*, напротив, не препятствует этому. При детальном изучении

причин происходящего оказалось, что *Lactobacillus iners* имеют уникальный геном, позволяющий им находить способ выживания, как среди близкородственных представителей, так и в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры. *Lactobacillus iners* проявляют высокий потенциал приспособляемости, включая в свой метаболизм различные питательные субстраты, отличные от гликогена [34, 89].

При недостаточном количестве «благонаправленных» штаммов лактобактерий закономерно снижается концентрация молочной кислоты (конечного продукта распада гликогена, их основной пищи), и защелачивается вагинальная среда. Освободившуюся нишу занимают ассоциации *Gardnerella vaginalis*, производящие дополнительные факторы агрессии, например, фаголизин, цитотоксически активный в отношении эпителиальных клеток влагалища и клеток шейки матки и усиливающий активность гарднерелл в 256 раз [90]. Интенсивный цитолиз (разрушение клеток вагинального эпителия) обеспечивает избыток углеводов (в том числе гликогена), расщепление которых идет по пути маслянокислого брожения и образования короткоцепочечных жирных кислот: сукцината, ацетата, бутирата. Последние не только создают замкнутый круг, еще больше усиливая деструкцию эпителиальных клеток влагалища и защелачивая среду, но и обладают иммуномодулирующим эффектом, препятствуя развитию воспалительной реакции [60]. Как уже было сказано, в этих условиях *Lactobacillus iners* не только не погибают, но и демонстрируют способность использовать глицерин фосфолипидов разрушаемых клеточных мембран в качестве питательного субстрата. К тому же оказалось, что этот вид лактобактерий продуцирует токсин, близкий по свойствам к фаголизину *Gardnerella vaginalis*, холестеринзависимый цитолизин, и в условиях недостаточной кислотности (при pH 4,5 – 6,0) его выработка происходит в 6 раз активнее, чем при pH менее 4,5 [103].

Важно понимать, что каждый организм в природе существует по биологическим законам, согласно одному из которых любой вид занимает определенную экологическую нишу. Расширяя понятие, необходимо подчеркнуть: это утверждение предполагает не только положение вида в пространстве, но и его

функциональную роль в сообществе. Таким образом, природа дает шанс на выживание всем живым существам. Тем не менее, борьба за «место под солнцем» проходит в условиях жесткой конкуренции, которая, в свою очередь, подчинена закону конкурентного исключения: два вида не могут занимать одну и ту же экологическую нишу. Именно поэтому лактобактерии не могут сосуществовать друг с другом, а это выливается в численное преобладание одного вида (например, в нашем случае *Lactobacillus crispatus* или *Lactobacillus iners*). Фактически эпителий влагалища и есть та самая экологическая ниша для миллионов микроорганизмов, и, как в любом биологическом сообществе, среди микробов можно встретить верных союзников, непримиримых врагов, а также «перебежчиков». Последние в зависимости от ситуации умеют «договариваться» с любым доминирующим видом и сохраняют при этом численную популяцию на должном уровне (как, например, *Lactobacillus iners*) [11, 52, 53, 119, 122, 127, 129].

В диагностике бактериального вагиноза (а также в прогнозировании его риска), помимо уже ставшего обязательным измерения рН вагинальной среды, предположительно полезным будет количественное определение видового состава микробиоты влагалища (включая различные штаммы лактобактерий). Преобладание *Lactobacillus crispatus* можно расценивать как благоприятный признак «абсолютного» нормоценоза, а *Lactobacillus iners* – как «переходный» или «относительный» нормоценоз, готовый в любой момент сместиться в сторону бактериального вагиноза [12, 20, 53, 127, 129].

С учётом появившихся данных об асимптомных формах БВ, ассоциированных только со снижением содержания перекиси и лактат-продуцирующих лактобактерий, происходит переоценка значимости клинических критериев диагностики бактериального вагиноза. Маркером формирования атипичной вагинальной микробиоты всё чаще называют повышение рН влагалища [117]. В нескольких исследованиях удалось связать изолированно повышенный уровень рН влагалища, без соблюдения критериев диагностики БВ по Nugent или Amsel, с неблагоприятными клиническими исходами, в том числе с преждевременными родами и преждевременным разрывом плодного пузыря [61,

83, 115]. Большинство современных исследователей склоняются к использованию в качестве допустимого метода формирования групп риска по развитию осложнений, характерных для БВ, только измерения рН вагинального отделяемого или сочетание аномальных значений рН с наличием ключевых клеток, что особенно важно в условиях дефицита времени на амбулаторном приёме и вместе с тем, позволяет оптимизировать расходы на диагностику БВ [74].

Кислотность вагинальной среды – ранний патогенетический маркер развития дисбиотических процессов, появляющийся до развития классической клинической картины заболевания, связанный не с разрастанием условно-патогенной микрофлоры, а со снижением содержания кислото-образующих лактобактерий. Возможность использования метода определения рН вагинального отделяемого для ранней диагностики бактериального вагиноза, а также для оценки эффективности лечения (излечения бактериального вагиноза) активно обсуждается на страницах научных изданий, но пока клиническая значимость данного метода не определена [56, 58, 88].

1.3 Значение биоплёнок в диагностике и течении бактериального вагиноза

Этиология и патогенез бактериального вагиноза тесно связаны с таким явлением, как биоплёнки. В классическом представлении бактериальные биопленки – это структурированное сообщество бактерий, которое прилегает к инертной поверхности или биологической ткани. Биоплёночные микроорганизмы заключены в слизистом веществе – полимерной внеклеточной матрице, которая состоит из смеси полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот и других веществ [6, 7, 76, 107]. Формирование биопленок рассматривается, как способность микроорганизмов адаптироваться к особым условиям выживания, обуславливая, например, рецидивирующее течение инфекционного или дисбиотического заболевания, антибиотикорезистентность, устойчивость к иммунному ответу макроорганизма. Предполагается, что при достижении некоторого количества бактерий в биопленке происходят разделение и выход ряда бактерий для создания

новых колоний биопленок, что обеспечивает рецидив и распространение заболевания [3, 7, 28, 105].

По влиянию на здоровье человека микробные биопленки можно разделить на нормальные (физиологические) и патологические. Примером нормальных биопленок является нормальная влагалищная (индигенная) флора. Важным компонентом индигенной флоры являются *Lactobacillus acidophilus*, бифидобактерии и пропионобактерии [20, 32, 50]. Влагалищные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, благодаря чему pH такой биоплёнки остаётся в пределах 3,5 – 4,5, что подавляет рост облигатных анаэробов родов *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Важным защитным фактором влагалищной индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины. Колонизационные свойства индигенной флоры в наибольшей степени зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепление к поверхности эпителиоцитов и формирование на слизистой оболочке влагалища биопленки, состоящей из влагалищной слизи, колоний индигенной микрофлоры и ее метаболитов являются мощными защитными факторами, предупреждающими адгезию и чрезмерное развитие условно-патогенных микроорганизмов, а также проникновение их клеток и продуктов обмена за пределы влагалищного биотопа [5, 26, 40, 54].

Из-за того, что лактобактерии не имеют факторов патогенной агрессии, а степень их адгезивности недостаточно высока, при реализации факторов риска (различные виды повреждений, эстроген-дефицитные состояния) количество лактобацилл прогрессивно снижается, во влагалищной микробиоте начинают превалировать не *Lactobacillus acidophilus*, а такие виды, продуцирующие малое количество перекиси водорода, как *Lactobacillus iners*. В результате pH такой биоплёнки смещается в сторону щелочной реакции. Ситуация усугубляется тем, что некоторые виды лактобацилл способны к взаимодействию с условно-патогенными микроорганизмами, формируя патологический тип вагинальной микробиоты – биопленку бактериального вагиноза. Характерным маркером такой биоплёнки будет высокое значение pH на её поверхности [36, 46, 52, 64, 126].

Патологические биопленки – это биопленки, образованные микроорганизмами, являющимися возбудителями инфекционного процесса. Около 60% микробных инфекций человека сопровождается образованием биопленок. К особенностям биопленочных инфекций относятся [4, 52]:

1. Затяжное течение процесса и склонность к его хронизации. Зачастую биопленки растут медленно, и симптомы обычно появляются постепенно. Такая ситуация характерна для бессимптомной формы бактериального вагиноза.

2. Повышенная вероятность диссеминации возбудителя, приводящая к генерализации инфекционного процесса. Биопленки, образованные грамотрицательными бактериями, могут продуцировать эндотоксин, что может приводить к развитию инфекционно-токсического шока.

3. Неэффективность методов традиционной антимикробной терапии. Бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами резистентности (передача резистентности от вида к виду). За счёт пула возбудителей, оставшихся в ядре (центре) биоплёнки, куда, как правило, не проникает антибиотик, спустя некоторое время после клинического излечения вновь происходит колонизация влагалища патогенным возбудителем, развивается клинический рецидив заболевания, хотя с лабораторной точки зрения полного излечения не было – полной элиминации из организма инфекта не произошло [62, 69, 101, 114].

4. Бактерии в биопленке не поддаются воздействию иммунной системы хозяина. Расположенные в бактериальной биопленке клетки продуцируют антигены, в результате чего увеличивается производство антител макроорганизма. Однако из-за структуры биопленки синтезированные антитела не способны проникнуть вглубь биопленки, накапливаются в окружающих тканях. Это может привести к иммуннокомплексным повреждениям в тканях влагалища.

У пациенток с БВ биопленки выявляются в 90% случаев. Наиболее распространенными микроорганизмами, входящими в состав биопленок при БВ, являются *Gardnerella vaginalis* (от 60 до 90% массы биопленки), *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas assaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae* (от 1 до 40% массы биопленки), а также вагиноз-ассоциированные бактерии,

родственные *Clostridium phylum*, *Megasphaera* и/или *Leptotrichia* и др. [53, 112, 129].

Биопленка повышает степень адгезии бактерий к поверхности эпителия, что позволяет им достигать более высоких концентраций и препятствовать проникновению лекарственных препаратов к бактериям, находящимся в пленке в неактивном состоянии. Подтверждено наличие постоянной и адгезивной бактериальной биопленки *Atopobium vaginae* совместно с *Gardnerella vaginalis*, что является причиной неэффективности лечения БВ при использовании обычных схем терапии [5, 6, 26, 33, 54].

Диагностика бактериального вагиноза в условиях развития биопленки с условно-патогенной микрофлорой существенно затруднена. После проведения курса лечения исчезает практически вся симптоматика заболевания – прекращаются патологические выделения, из-за отсутствия облигатно-анаэробных бактерий или резкого ограничения их метаболизма в биоплёнке прекращается синтез аномальных аминов, как следствие – исчезает неприятный запах. Всё это трактуется как признак выздоровления, хотя на самом деле сохраняется морфологический субстрат заболевания – биоплёнка с патогенной микрофлорой, которая обуславливает клинический рецидив заболевания спустя некоторое время. В такой ситуации правильнее говорить не об излечении бактериального вагиноза, а о переходе его в бессимптомную форму [67, 120, 134].

Алгоритм обнаружения бессимптомной формы бактериального вагиноза представляет определённые трудности. Классические критерии Amsel для этого не подходят, так как для бессимптомной формы не характерно наличие патологического отделяемого и аминного запаха. Перспективным может считаться метод определения рН влагалища, но необходимо учитывать, что патологический тип биоплёнки может чередоваться с нормальной, физиологической биоплёнкой вагинальной микробиоты. Основным отличием этих биоплёнок является уровень рН на их поверхности. Биоплёнка, содержащая лактат- и перекись-продуцирующие лактобактерии, будет иметь значение рН менее 4,5, в то время как биоплёнки, в состав которых входят другие микробные ассоциации, будут иметь

значения рН более 4,5. Для обнаружения различных биоплёнок перспективным может считаться метод определения рН в различных точках, что соответствует различной локализации микробных ассоциаций. Эту особенность важно учитывать при оценке эффективности лечения, когда на части поверхности слизистой влагалища сформировалась нормальная микробиота, а на части – осталась биоплёнка бактериального вагиноза [120, 134].

В ситуации, когда в пределах одной слизистой оболочки соседствуют нормальная биоплёнка и биоплёнка бактериального вагиноза, со временем можно ожидать рецидив БВ. Это обусловлено тем, что лактобактерии не обладают факторами патогенной агрессии, и их адгезивные свойства выражены слабо, компоненты патологической биоплёнки быстро вытесняют их с поверхности слизистой оболочки, формируя тотальную патологическую микробиоту с клиническим рецидивом типичной симптоматики [1, 10, 11].

Патологические биоплёнки могут располагаться на любом участке поверхности слизистой оболочки влагалища. В то же время классические рекомендации по вагинальной рН-метрии предполагают оценку лишь кислотности отделяемого из заднего свода влагалища, что может обуславливать ложноотрицательные результаты. Для повышения точности метода вагинальной рН-метрии необходимо определение данного показателя по всей поверхности слизистой, но технология данного диагностического метода до настоящего времени не разработана.

1.4 Профилактика рецидива бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз является наиболее распространенной патологией у женщин репродуктивного возраста, нарушает физиологические механизмы деятельности репродуктивной системы, приводит к развитию многочисленных акушерских осложнений и гинекологических заболеваний [17].

В настоящее время мировым сообществом признана двухэтапная схема лечения бактериального вагиноза, когда на первом этапе проводят местную антибактериальную терапию антианаэробными препаратами с целью

уничтожения патогенной микрофлоры, а на втором этапе применяют препараты пре- и пробиотиков с целью восстановления нормальной молочнокислой микрофлоры влагалища.

Препаратами выбора на первом этапе лечения являются метронидазол. Схема применения метронидазола включает пероральное его применение в дозе 500 мг два раза в день или 750 мг препарата пролонгированного действия один раз в день в течение семи дней. Альтернативой перорального применения метронидазола является вагинальная терапия с клиндамицином – вагинальным кремом 2% – 5 г (длительность приёма 7 ночей) или 0,75% метронидазолом – 5 г сроком на пять дней в сочетании с воздержанием от секса или использованием презервативов. В целом клиндамицин демонстрирует большую активность в отношении некоторых возбудителей БВ. С целью минимизации системных побочных реакций и нежелательных явлений, таких как тошнота, рвота и другие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается местному интравагинальному пути введения препаратов [72, 75, 98]. Однозначных данных о необходимости параллельного лечения половых партнёров женщин, больных бактериальным вагинозом нет [80, 96, 123, 127].

Низкая эффективность антибиотиков в предотвращении рецидивов БВ, как полагают, связана с их неспособностью воздействовать на БВ-ассоциированные бактерии в вагинальных биопленках. Это мнение подтверждается рядом исследований в отношении метронидазола, тинидазола и клиндамицина, после которых бактерии в биопленках сохраняли свою жизнеспособность и в большинстве случаев быстро восстанавливали свою популяцию после прекращения лечения [6, 60, 90]. В связи с этим, в схемы лечения рекомендуется включать антисептические препараты, способные проникать в эти плёнки и/или разрушать их [33, 108]. Ведётся активный поиск препаратов, способных приводить к биодеградации биоплёнок и улучшению состояния вагинальной микрофлоры, в частности, предлагаются следующие варианты препаратов: органические и неорганические кислоты (вагинально), ДНКазы, ретроциклин, октенидин и некоторые природные антимикробные препараты (субтилозин, L-

лизин, аргинина лаурамида этиловый эфир), деквалиния хлорид, повидон-йод, перекись водорода, полигексаметильные бигуаниды, хлоргексидин, нифуратель и бензидамина гидрохлорид [63, 70, 77, 113, 133].

В отечественных рекомендациях наиболее часто применяемым средством оказался хлоргексидин 16 мг в виде влагалищного суппозитория два раза в день в течение 10 дней. Применение антисептика хлоргексидина оправдано тем, что он способствует глубокому проникновению действующего вещества антибиотика в патологические биоплёнки и при этом не влияет на лактобациллярный пул микрофлоры. Кроме хлоргексидина, широко применяется SMART-терапия препаратами, быстро восстанавливающими кислую среду влагалища (аскорбиновая и молочная кислота). В условиях искусственного закисления наблюдается ускоренная деградация патологических биоплёнок, повышение чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к антибиотикам, потенцирование роста нормальной лактобациллярной флоры [6, 16, 47].

В России, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», используют следующие схемы двухэтапного лечения бактериального вагиноза, предусматривающие на первом этапе:

1. В качестве основной схемы – клиндамицин крем 2% (5 г) 1 р/сут интравагинально в течение 7 дней, или метронидазол 500 мг 2 р/сут внутрь в течение 7 дней, или метронидазол гель 0,75% (5 г) 1 р/сут интравагинально в течение 5 дней.

2. В качестве альтернативной схемы – клиндамицин 100 мг супп. ваг. 1 р/сут в течение 3 дней, или клиндамицин 300 мг 2 р/сут внутрь в течение 7 дней, или тинидазол 2 г 1 р/сут в течение 2 дней, или тинидазол 1 г – 1 р/сут в течение 5 дней.

На втором этапе назначаются ацидофильные лактобактерии по 1 – 2 суппозитория вагинально 2 р/сут 5 – 10 дней.

Между тем такой подход не обеспечивает 100% успеха в лечении и частоте рецидива. Использование стандартных схем лечения, включающих 5 – 7-дневный

курс метронидазола или клиндамицина, обеспечивает клиническую эффективность, приближающуюся к 80%, но уже в течение 6 – 12 месяцев у более, чем 50 % женщин отмечается рецидив заболевания. Таким образом, стратегии лечения БВ, включающие стандартные схемы антибиотикотерапии, не позволяют достичь устойчивого безрецидивного выздоровления [57, 97].

Неэффективность лечения и высокую частоту рецидивов принято связывать с формированием патологической биоплёнки, в состав которой входят патогенные и условно-патогенные микроорганизмы с приобретённой полирезистентностью к целому ряду антибиотиков [6, 66, 71]. Данные биоплёнки остаются после завершения классического курса лечения, из них происходит распространение патологического агента по всей слизистой оболочке влагалища, что клинически проявляется как рецидив бактериального вагиноза. Каждое следующее обострение бактериального вагиноза всё меньше откликается на проводимую терапию.

По данным последних исследований, *Gardnerella vaginalis* имеет сниженную адаптивную способность по отношению к кислому рН вагинальной среды, то есть генетически не приспособлена к выживанию в кислой среде. Таким образом, необходимым компонентом терапии и профилактики рецидивирования БВ должно быть восстановление и поддержание кислой среды влагалища – без этого этапа терапии не устраняются патофизиологические факторы, приводящие к рецидиву данного заболевания.

В связи с этим в настоящий момент лечение БВ подразумевает двухэтапный подход. На втором этапе после элиминации патогенной микрофлоры во влагалище восстанавливают популяцию молочнокислых бактерий. Различные фармацевтические композиции, содержащие пробиотические штаммы молочнокислых бактерий, уменьшают частоту и тяжесть рецидивов БВ и, как правило, хорошо переносятся [86, 131, 128]. Некоторые комбинации метронидазола или клиндамицина с молочнокислыми пробиотическими препаратами проявили многообещающие результаты в лечении БВ, так как они были связаны с высоким уровнем излечения, низким уровнем рецидивов и быстрым восстановлением здоровой микрофлоры влагалища [118, 122]. Кроме

того, пробиотики, в состав которых входят *Lactobacillus reuteri* spp. и *Lactobacillus casei rhamnosus* spp., способны связываться с патологической БВ-плёнкой и вызывать её биодеградацию [82]. Антагонистическая активность лакто- и бифидобактерий по отношению к условно-патогенным микроорганизмам позволяет обоснованно включить препараты пробиотиков вместе с пребиотиками в состав комплексного лечения бактериального вагиноза [41, 124].

Одним из перспективных направлений в ведении второго этапа лечения БВ является применение пребиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus casei rhamnosus* spp. [35]. При вагинальном применении препаратов, содержащих указанные штаммы, происходит быстрый их выход в вагинальную среду, что сопровождается интенсивным процессом расщепления гликогена с накоплением молочной кислоты, которая уже через три часа после начала применения препарата снижает рН вагинального содержимого. *Lactobacillus casei rhamnosus* обладают высокой адгезивной способностью и способствуют формированию защитных биопленок лактобактериями. Установлено, что указанные штаммы обладают бактерицидной активностью в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* и отдельных штаммов *Candida albicans*, что позволяет закрепить протективный эффект от лечения [73, 99].

При развитии рецидивирующих форм БВ в нашей стране рекомендуют подход, основанный на профилактическом приёме метронидазола 0,75% гель (5 г) интравагинально 2 раза в неделю в течение 4 – 6 месяцев. В то же время ряд зарубежных источников в качестве профилактических мероприятий по предупреждению рецидива БВ рекомендуют длительное использование пробиотиков [92, 94, 104].

В исследовании Р.В. Нечко с соавторами у женщин с рецидивом БВ назначался препарат метронидазола 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, параллельно назначался пробиотик сроком на 10 дней. Через 14 дней проводилась оценка эффективности лечения. Пациентам без признаков БВ назначался пробиотик, начиная с 12 по 22 день менструального цикла, в течение следующих 3-х месяцев пациентки с признаками БВ начинали получать вместо метронидазола

оральный клиндамицин в сочетании с пероральным пробиотиком. Указанная схема показала удлинение времени до рецидива на 76% [125]. Аналогичное протективное влияние пробиотиков, содержащих лактат-продуцирующие лактобактерии, на длительность безрецидивного периода у пациенток с историей осложнённого БВ продемонстрировано и в других исследованиях [22, 84, 119]. Между тем длительность противорецидивного лечения в указанных исследованиях подбиралась эмпирически, отсутствовала персонализация, эффективность её оценивалась ретроспективно.

Таким образом, распространённость бессимптомных форм бактериального вагиноза среди женщин обуславливает высокую частоту рецидивирования заболевания, что требует продолжения поиска новых решений в диагностике БВ и, особенно, в профилактике, как его рецидивов, так и возникновения первичного заболевания.

Проблема безрецидивного лечения бактериального вагиноза в настоящий момент ассоциируется с ранней диагностикой бактериального вагиноза, выбором оптимального способа лечения, предусматривающего полную элиминацию патогенной биоплёнки, и восстановлением нормального состава вагинальной микробиоты с преобладанием лактат-образующих лактобацилл. Между тем нет обоснования длительности и состава противорецидивной терапии. Не нашла своего отражения возможность эффективной первичной профилактики бактериального вагиноза, за исключением неспецифической профилактики, заключающейся в модификации образа жизни [16].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие сведения о выполненной работе

Клиническое исследование в рамках диссертационной работы было выполнено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России: женских консультациях ГБУЗ МЗ РБ ГKB №8, ООО «Медсервис». Лабораторно-инструментальные исследования выполнялись на базе клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ МЗ РБ ГKB № 8 города Уфы, клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Сроки выполнения работы – с сентября 2013 года по декабрь 2017 года.

Для отбора клинического материала применялся открытый когортный метод – пациентки включались в исследование по мере обращения с целью проведения профилактического медицинского осмотра в указанные выше клинические базы кафедры акушерства и гинекологии №2. Группы формировались только из тех пациенток, которые давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и применение фармацевтических препаратов. Для определения женщин в ту или иную группу использовались соответствующие критерии включения и исключения.

У каждой пациентки были собраны гинекологический и соматический анамнез, проводились общеклинические обследования, гинекологическое исследование, включающее оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС в шести точках с последующим построением индивидуальной ПК ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексная количественная оценка микробиоценоза урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени». Все исследования проводились в раннюю пролиферативную фазу.

На первом этапе приняли участие 422 женщины:

Критерии включения пациенток в I этап исследования:

- эпизод БВ в анамнезе;

- наличие трёх любых из четырёх критериев Amsel:
 - бели с неприятным запахом;
 - положительный аминный тест;
 - повышение рН влагалища;
 - наличие «ключевых» клеток в микроскопическом анализе отделяемого из влагалища;
- шейка матки с оригинальным сквамозным плоским эпителием;
- возраст 18 – 45 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- планирование беременности и беременность;
- сочетание БВ с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП);
- сочетание БВ с кольпитом различной этиологии;
- отсутствие регулярного менструального цикла;
- состояние после двусторонней овариоэктомии;
- наличие воспалительных заболеваний верхних отделов половых путей;
- соматическая отягощенность и наличие экстрагенитальных очагов воспаления;
- отказ пациентки от участия в исследовании.

Все пациентки I этапа получили лечение, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», по поводу рецидива БВ:

- 1 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день – клиндамицин крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь);

- 9 – 13 день – 1 таблетка в сутки препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Далее в течение 6 месяцев проводилось проспективное наблюдательное исследование с целью выявления пациенток с отсутствием рецидива БВ. Для этого ежемесячно пациентки приглашались на прием, включавший гинекологический осмотр, оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени».

На основании индивидуальных ПК ВС тех женщин, у которых в течение указанного периода не развились клинические признаки рецидива БВ (n=295), была построена ПК ВС при безрецидивном течении.

Было сделано предположение, что те пациентки, у которых значения индивидуальных ПК ВС выходят за границы ПК ВС при безрецидивном течении, входят в высокую группу риска по развитию рецидива БВ после завершения лечения. Для проверки указанной гипотезы был спланирован и проведен второй этап исследования.

Критерии включения пациенток во II этап исследования:

- завершенная терапия рецидива БВ;
- шейка матки с оригинальным сквамозным плоским эпителием;
- возраст 18 – 45 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие трёх любых из четырёх критериев Amsel:
 - бели с неприятным запахом;
 - положительный аминный тест;
 - повышение рН влагалища;
 - наличие «ключевых» клеток в микроскопическом анализе отделяемого из влагалища;

- планирование беременности и беременность;
- сочетание БВ с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП);
- сочетание БВ с кольпитом различной этиологии;
- отсутствие регулярного менструального цикла;
- состояние после двусторонней овариоэктомии;
- наличие воспалительных заболеваний верхних отделов половых путей;
- соматическая отягощенность и наличие экстрагенитальных очагов воспаления;
- отказ пациентки от участия в исследовании.

На данном этапе женщины, получившие лечение рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», были разделены на две группы в зависимости от результатов сравнения индивидуальных ПК ВС с ПК ВС при безрецидивном течении.

Те женщины, чьи индивидуальные ПК ВС выходили за пределы ПК ВС при безрецидивном течении, были отнесены в группу высокого риска по развитию рецидива БВ (группа высокого риска, n=73 пациентки). Во вторую группу второго этапа были включены 433 женщины, чьи индивидуальные ПК ВС располагались внутри границ ПК ВС при безрецидивном течении (группа низкого риска).

На протяжении последующих 6 месяцев пациенткам обеих групп II этапа осуществлялось ежемесячное гинекологическое обследование, включающее гинекологический осмотр, оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени».

При выявлении других заболеваний пациентка выбывала из дальнейшего исследования.

После получения результатов II этапа был спланирован и проведён III этап работы, заключающийся в поиске метода профилактики рецидива бактериального вагиноза. Для этого в исследование дополнительно было включено 63 новых пациента, имевших высокий риск рецидива бактериального вагиноза по данным АТПМ ВС. До включения в исследование они получили стандартный курс терапии по поводу рецидива заболевания (клиндамицин в сочетании с терапией препаратом, содержащим аскорбиновую кислоту, для вагинального применения). Всего на III этапе работы проводилось ведение 136 женщин: 73 пациентки со II этапа и 63 включенных дополнительно. Всем женщинам данного этапа исследования было проведено гинекологическое обследование, включающее гинекологический осмотр, осмотр в зеркалах, аминный тест, АТПМ ВС в шести точках, микроскопическое исследование на флору и комплексная количественная оценка микробиоценоза урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени». Изучались следующие показатели: общая бактериальная масса, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* + *Corinebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*

Критерии включения пациенток в III этап исследования:

- возраст 18 – 45 лет;
- шейка матки с оригинальным сквамозным плоским эпителием;
- информированное согласие на участие в исследовании;
- два и более эпизодов БВ в анамнезе;
- завершение курса терапии верифицированного БВ на момент проведения гинекологического осмотра;

- расположение значений индивидуальных ПК ВС за границами ПК ВС при безрецидивном течении.

Критерии исключения:

- планирование беременности и беременность;
- наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП);
- отсутствие регулярного менструального цикла;
- состояние после двусторонней овариоэктомии;
- наличие отягощенного соматического анамнеза;
- острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза;
- использование химических методов барьерной контрацепции;
- отказ пациентки от участия в исследовании;
- признаки неэффективности проведённой терапии БВ (сохранение более трёх критериев Amsel).

Случайным образом, используя метод простой рандомизации, все пациентки, у которых лечение было признано эффективным, были разделены на 2 группы. В группу 3.1 вошли 70 женщин, каждой из которых проводилась стандартная противорецидивная терапия, включающая применение вагинальных суппозиториях с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев.

В группу 3.2 вошли 66 женщин. В указанной группе противорецидивное лечение представляло собой назначение следующих препаратов:

- 1 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день после прекращения менструального кровотечения – препарат лактобактерий (*Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*) – по 1 капсуле вагинально утром и вечером;
- 9 – 13 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Оставшиеся до окончания менструального цикла дни пациентки группы 3.2 никакую терапию не получали. В первый день после окончания менструального кровотечения следующего менструального цикла пациенткам проводилась АТПМ ВС в шести точках. При наличии отклонения рН хотя бы по 1 из осей при построении ПК ВС в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении назначался повторный курс профилактики по указанной выше схеме до нормализации состояния вагинального рН.

Все пациентки, вошедшие в группы III этапа, на протяжении 6 месяцев после завершения профилактических мероприятий подвергались ежемесячному контролю, для чего им проводился гинекологический осмотр, включающий оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза уrogenитального тракта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени».

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Клинические методы исследования

Комплексное обследование женщин включало сбор анамнеза, оценку соматического и акушерско-гинекологического статуса, менструальной и репродуктивной функций, весь перечень общеклинических, лабораторных методов по разработанной схеме:

1) Сбор жалоб и соматического анамнеза.

2) Гинекологический анамнез: а) возраст менархе и оценка менструального цикла; б) возраст начала половой жизни; в) наличие беременностей и их исход; г) лечебные и диагностические оперативные вмешательства в полости малого таза.

3) Общий осмотр, оценка физического и полового развития.

4) Гинекологический осмотр с применением АТПМ ВС в шести точках.

Методы обследования: взятие мазков из цервикального канала и влагалища на микроскопическое исследование (окрашивание по Граму).

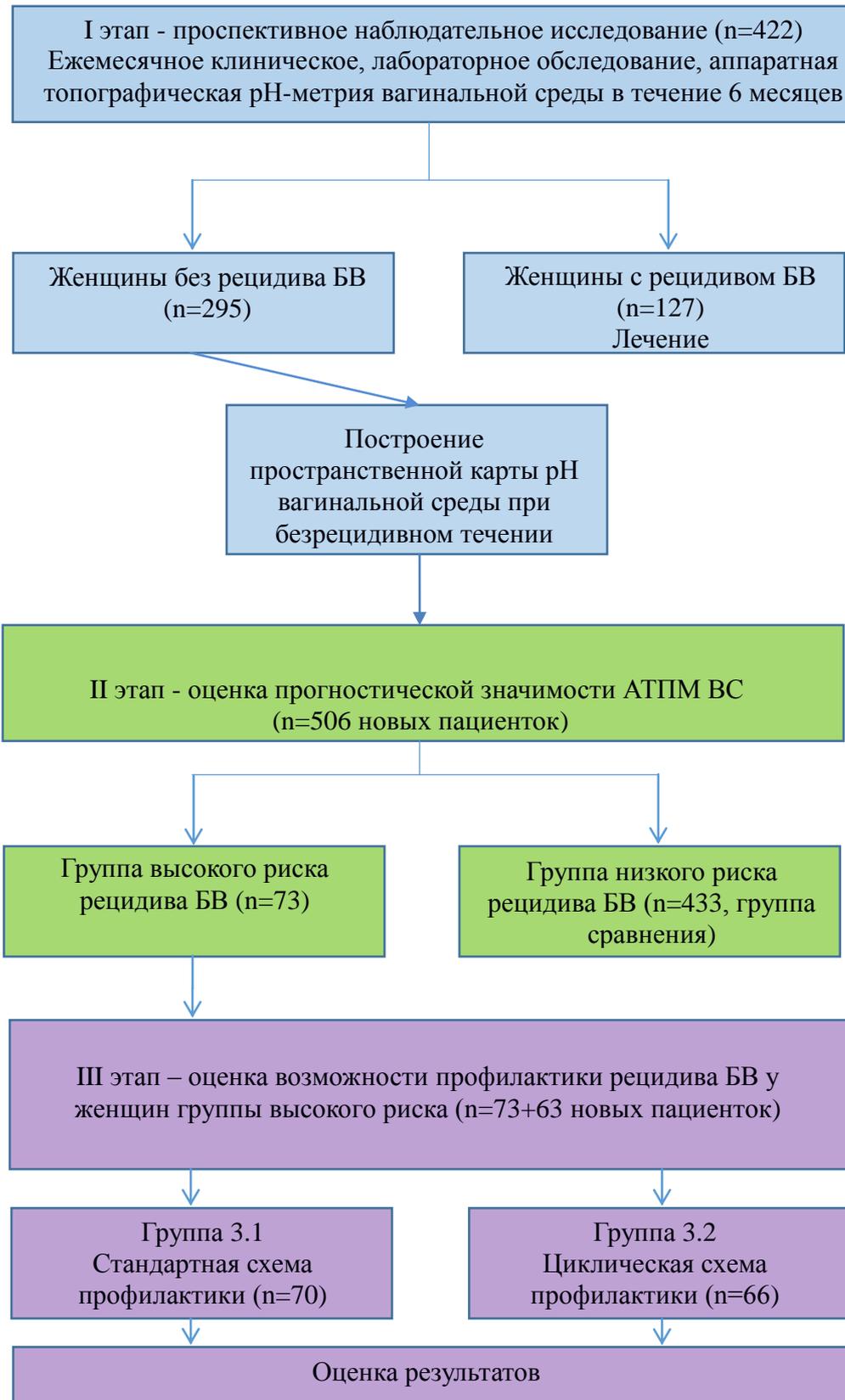


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Для выборки, учета и внесения основных данных была сформирована «Карта пациента», отражающая всю социальную и клиническую информацию о каждой пациентке. «Карта пациента» представляет собой упрощенный вариант амбулаторной карты, куда вносились данные на пациентку при каждом посещении гинекологического кабинета. Основная информация собиралась при первичном приеме, во время следующих посещений данные последующих исследований фиксировались в карте. В этой карте учитывались: возраст, социальные данные, антропометрические характеристики, анамнез гинекологических заболеваний, соматическая патология. Эти показатели мы расценивали как потенциальные диагностические признаки.

В карту вносились следующие параметры:

1. Фамилия, Имя, Отчество и номер амбулаторной карты.
2. Возраст.
3. Телефон.
4. Место работы.
5. Жалобы.
6. Информация, полученная при сборе анамнеза жизни и заболевания.
7. Данные объективного гинекологического обследования общего и локального статуса.
8. Результаты лабораторных методов исследования.

Фамилия, имя, отчество, возраст и номер амбулаторной карты фиксировались для дальнейшего нахождения анкеты при необходимости повторного посещения пациентки. Адрес места жительства, телефон, место работы использовались для постоянного поддержания связи с женщиной и контроля качества лечения. Жалобы, которые пациентка предъявляла при опросе, вносились в карту. Отдельно фиксировались жалобы, характерные для БВ: а) выделения (есть, нет); б) цвет белей (белый, серый, желтоватый, молочный); в) консистенция выделений (пенистые, жидкие, густые, творожистые, с наличием комочков); г) запах (кислый, рыбный, отсутствует); д) зуд (есть, нет); е) жжение

(есть, нет); ж) дискомфорт (есть, нет); з) болезненность при мочеиспускании (есть, нет); и) болезненность при половых контактах (есть, нет).

Проводился опрос женщин о перенесенных заболеваниях, аллергических реакциях, хирургических вмешательствах, приеме лекарственных препаратов. Уточнялись данные по разным нозологиям:

- 1) Детские заболевания (ветряная оспа, коревая краснуха, коклюш).
- 2) Заболевания дыхательной системы (ОРЗ, ОРВИ, хронический бронхит, хронический тонзиллит).
- 3) Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, стенокардия напряжения).
- 4) Заболевания желудочно-кишечного тракта (дискинезия желчевыводящих путей, ЖКБ, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический колит).
- 5) Заболевания мочеполовой системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, МКБ).
- 6) Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз).

Из акушерско-гинекологического анамнеза оценивалась репродуктивная функция женщин (количество беременностей, родов, аборт, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов). Перенесенные гинекологические заболевания: дисплазия эпителия шейки матки (да, нет), цервицит (да, нет), вульвовагинит (да, нет), миома матки (да, нет), кисты яичников (да, нет), эндометриоз (да, нет), гинекологические операции (да, нет). ИППП: хламидиоз (да, нет), уреаплазмоз (да, нет), микоплазмоз (да, нет), гарднереллез (да, нет), наличие вирусных инфекций (да, нет). Также учитывалось при исследовании применение методов контрацепции: гормональная контрацепция (да, нет), наличие ВМС (да, нет), барьерный метод (да, нет), химические спермициды (да, нет), другие методы (да, нет). В графе половая жизнь указывался возраст начала сексуальной жизни пациентки. Фиксировались данные о количестве половых

партнеров и приеме лекарственных средств (гормональные, антибактериальные, антимикотические, другие).

В анкету вносилась информация о жалобах – времени их появления, динамике развития, выяснялась история обращения в гинекологический кабинет медицинского учреждения.

Из методов объективного обследования проводились:

А) Осмотр наружных половых органов пациентки на кресле

- гиперемия (есть, нет);
- отек (есть, нет).

Б) Осмотр влагалища и шейки матки в гинекологических зеркалах – оценивались:

- гиперемия слизистых оболочек (есть, нет);
- отек слизистых оболочек (есть, нет);
- шейка матки (чистая, эрозирована);
- выделения (есть, нет);
- цвет выделений (белый, серый, желтоватый, молочный);
- консистенция выделений (пенистые, жидкие, густые, творожистые, с наличием комочков);
- запах (кислый, рыбный, отсутствует).

В) Бимануальный осмотр: размер матки (увеличена, не увеличена), подвижность (есть, нет), плотность (плотная, мягкая), размеры придатков (увеличены, не увеличены), болезненность матки и придатков (болезненны, безболезненны), своды (глубокие, неглубокие).

Г) Аминный тест (положительный, отрицательный).

Тест проводили с помощью 10% раствора КОН. Образование специфического «рыбного» запаха при смешивании в равных пропорциях раствора КОН и вагинального отделяемого свидетельствовало о положительной аминовой пробе. Для выполнения метода на предметное стекло или непосредственно во влагалищном зеркале необходимо нанести несколько капель

влагалищных выделений и смешать с равным количеством 10% раствора гидроксида калия. Оценку результатов анализа проводили полуколичественным методом. Появление неприятного запаха обусловлено выделением летучих аминов – продуктов метаболизма строгих анаэробных микроорганизмов. Диамины, образующиеся в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами, становятся летучими при щелочном значении pH, что характерно для БВ.

Инструментальные методы исследования

Определение кислотности влагалища проводилось способом экспресс-диагностики нарушений биоценоза влагалища методом АТПМ ВС. Для определения значения pH был использован pH-метр – ацидометр микропроцессорный PH-150МИ, а также эндоскопический pH-зонд, предназначенный для проведения пристеночной pH-метрии (Рисунок 2).



Рисунок 2 - pH-метр – ацидометр микропроцессорный PH-150МИ.

Процесс работы с рН-зондами состоит из следующих этапов:

Подготовка рН-зонда к работе. Калибровка регистрирующего блока совместно с рН-зондом. Проведение измерений. Обработка рН-зонда – согласно инструкции по эксплуатации. Замеры проводят в сводах влагалища, после обнажения их нейтральным (неметаллическим) зеркалом Куско, в шести точках в соответствии с расположением циферблата часов на 12:00, 13:30, 16:30, 18:00, 19:30, 22:30, которые обозначают цифрами как рН1, рН2, рН3, рН4, рН5, рН6. Значение рН1 соответствует переднему своду, а значение рН4 – заднему своду, рН5 и рН6 – правому боковому своду, рН2 и рН3 – левому боковому своду влагалища. Измерения проводятся рН-зондом, фиксированным в одноразовом стерильном наконечнике для кружки Эсмарха и микроклизм (ТУ9398-004-27380060-2006). Последовательность замеров следует в порядке: рН1 - рН2 - рН6 - рН3 - рН5 - рН4. Время одного измерения занимает от 3 до 10 секунд, общее время измерений в шести точках составляет в среднем 2-3 минуты. Влагалищная температура считается стабильной и равна 37°C, в связи с этим не было необходимости использования дополнительного температурного датчика (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Этап выполнения пространственной рН-метрии вагинальной среды.

Диапазон измерения кислотности рН-метра – ацидометр микропроцессорный РН-150МИ был следующим: нижний предел – 1,1 и верхний предел – 9,2. При использовании рН-зонда с кольцевым электродом показания ацидометра остаются практически стабильными и фактически не зависят ни от времени контакта рН-зонда со слизистой оболочкой, ни от угла атаки рН-зонда к поверхности слизистой оболочки.

Для возможности визуализации результатов оценки состояния рН вагинальной среды была создана пространственная карта рН вагинальной среды в виде лепестковой диаграммы, для этого на бумагу по циферблату переносили точки рН-1, рН-2, рН-3, рН-4, рН-5, рН-6, которые располагались по шести осям, согласно замеренным значениям рН, соединялись между собой линиями, после чего получали индивидуальную ПК ВС (Рисунок 4, 5).

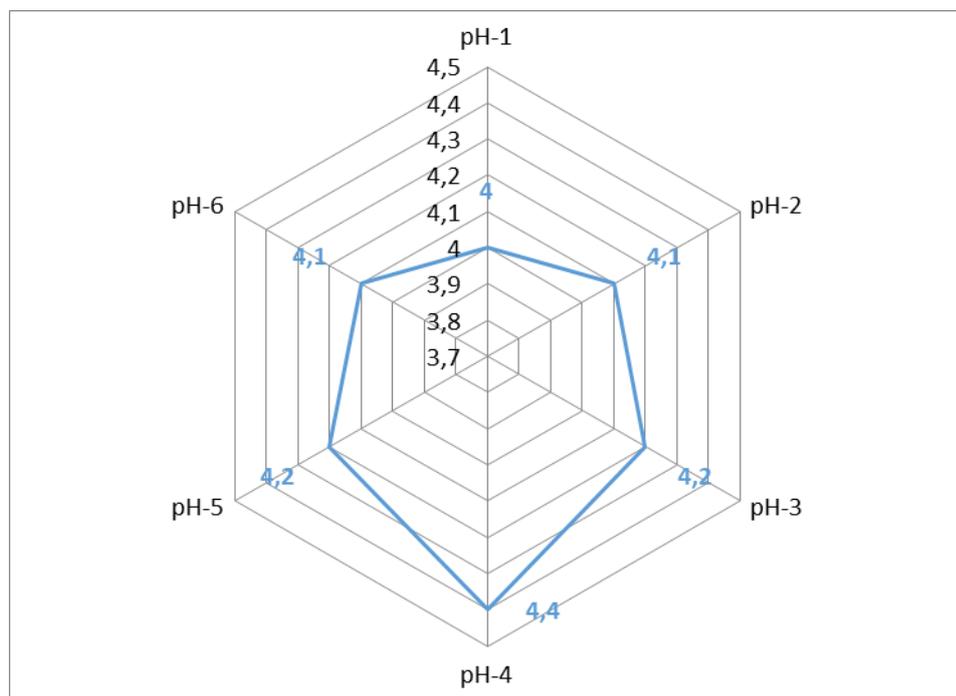


Рисунок 4 - Пространственная карта рН вагинальной среды.

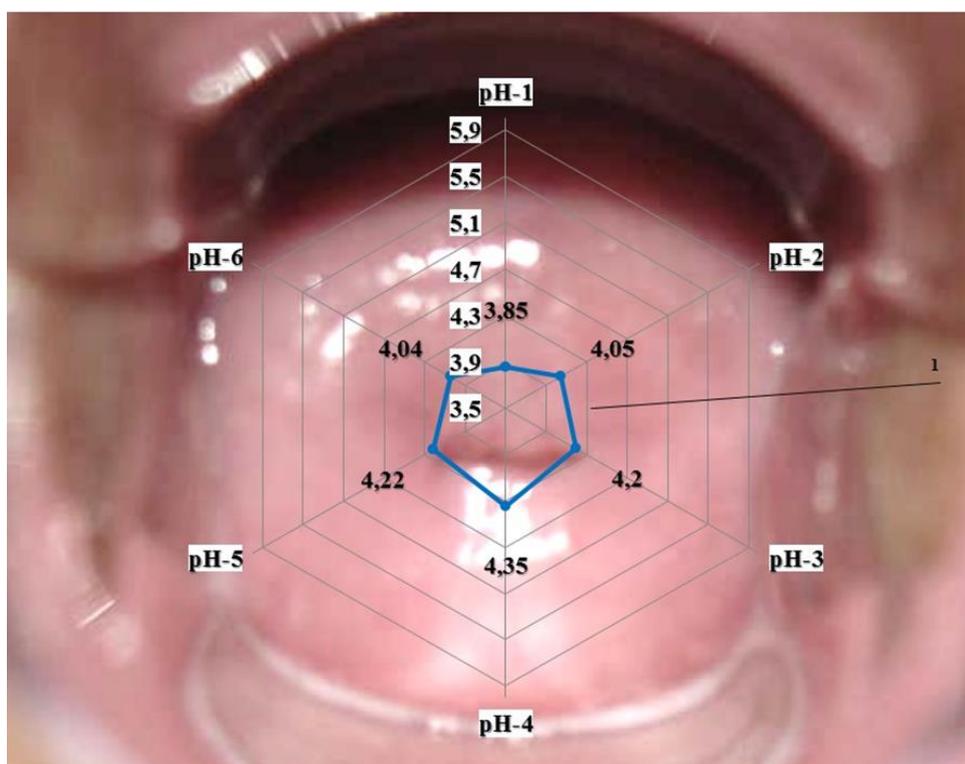


Рисунок 5 - Проекция пространственной карты pH вагинальной среды на своды влагалища и шейку матки.

По результатам первого этапа исследования была разработана пространственная карта результатов аппаратной топографической pH-метрии вагинальной среды у женщин, среди которых в течение 6 месяцев наблюдения не было выявлено рецидива БВ, названная пространственная карта pH вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения (Рисунок 6). Для этого из массива данных, полученных в результате определения кислотности влагалища методом АТПМ ВС, у женщин, среди которых в течение 6 месяцев наблюдения не было выявлено рецидива БВ, были выделены характеризующие центральную тенденцию данные – 25 и 75 перцентили значений результатов pH-метрии для всей выборки. Данная группа характеризовалась устойчивым нормоценозом на протяжении 6 месяцев наблюдения, нормальными результатами клинико-лабораторных методов обследования, в том числе при оценке результатов анализа вагинальной флоры методом ПЦР в режиме real-time. Значение кислотности влагалища в точке pH-1 составило 3,8 [3,7; 4,0], в точке pH-2 – 3,9 [3,7; 4,1], в точке pH-3 – 4,0 [3,8; 4,2], pH-4 – 4,3 [4,0; 4,4], pH-5 – 4,1 [3,8; 4,2], pH-6 – 3,9 [3,6;

4,1] соответственно. В связи с тем, что отклонение рН влагалища в кислую сторону не приведет к развитию бактериального вагиноза, было решено построить ПК ВС при безрецидивном течении по 75 перцентилю ПК ВС у женщин с низким риском развития БВ. С указанной картой в дальнейшем сравнивались результаты индивидуальных ПК ВС пациенток, принявших участие во II, III этапах клинического исследования.

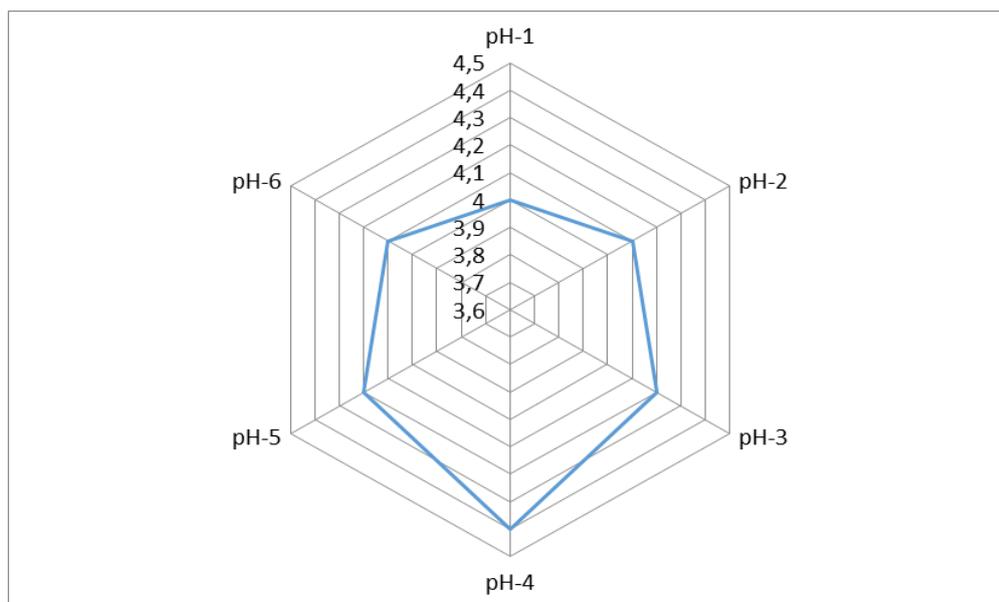


Рисунок 6 - Пространственная карта рН вагинальной среды, характерная для безрецидивного течения.

Лабораторные методы исследования

В карте пациента фиксировались данные, полученные при проведении лабораторных методов исследования: микроскопического исследования влагалищного содержимого, комплексной количественной оценки микробиоценоза урогенитального тракта путем сравнения содержания конкретных представителей нормо- и условно-патогенной биоты с общей бактериальной массой (ОБМ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени».

Из микроскопического исследования влагалищного содержимого в карту вносилась следующая информация:

- количество лейкоцитов;

- количество эпителия плоского;
- количественные характеристики компонентов флоры влагалища:
 - 1) палочки (да, нет);
 - 2) кокки (да, нет);
 - 3) смешанная флора (да, нет);
 - 4) диплококки внутриклеточные (да, нет);
 - 5) диплококки внеклеточные (да, нет);
 - 6) трихомонады (обнаружены, не обнаружены);
 - 7) грибы рода *Candida* (есть, нет);
 - 8) «ключевые» клетки (есть, нет).

При исследовании микрофлоры влагалища для выявления возбудителей выполняли микроскопию мазка, окрашенного по Граму. Забор материала проводили одноразовым гинекологическим шпателем из заднего свода влагалища, цервикального канала и уретры на предметное стекло. При микроскопии мазка на предметном стекле присваивались буквы, где: «U» обозначалась локализация уретры, «C» – шейки матки, «V» – влагалища. Данный материал высушивался и направлялся в лабораторию. Врачами-лаборантами производилась окраска мазков по Граму, а далее – исследование стекол под микроскопом. Клетки и бактерии окрашиваются в разные оттенки, и можно определить микробиоценоз из уретры, влагалища и цервикального канала шейки матки.

Расшифровка осуществлялась по стандартной методике. У здоровой женщины эпителий должен присутствовать и не превышать 15 единиц в поле зрения. Превышение нормы показателя свидетельствовало о воспалительном процессе или недавно перенесенной инфекции. Если эпителий отсутствует, то есть основание предположить недостаток эстрогенов. Отсутствие плоского эпителия в мазке являлось показателем атрофии эпителиальных клеток. При изменении структуры клеток можно заподозрить развитие патологического процесса (опухоли).

За норму содержания лейкоцитов в мазке принимали наличие до 15 клеток в поле зрения. Увеличение количества лейкоцитов в мазке оценивалось как признак

воспалительного процесса в органах малого таза (вульвовагинит, цервицит, сальпингоофорит). Чем больше количество лейкоцитов в мазке, тем более выражен патологический процесс.

Нормальную микрофлору влагалища в мазке представляет палочковая флора. «Ключевые» клетки расценивались как маркер БВ, но учитывалось, что они могут появляться при онкологических заболеваниях, эрозивных процессах слизистой оболочки влагалища.

В свежем мазке оценивалось наличие трихомонад, так как в таком мазке они видны лучше, чем в окрашенном – они подвижны, и можно отличить сомнительные формы от клеток эпителия. Трихомонады относятся к ИППП, и при нормоценозе определяться не должны. При микроскопическом исследовании мазка из влагалища, уретры и цервикального канала шейки матки невозможно выявить такие инфекции, как хламидии, микоплазмы, уреаплазмоз, вирусы и др. Их размеры очень малы, и для их диагностики применялись специальные методы. Техника окрашивания мазков по Граму для выявления бактериальной флоры:

1. На первом этапе фиксированный мазок окрашивался генциановым фиолетовым в течение 1 – 2 минут. Грамположительные и грамотрицательные бактерии окрашиваются в синий цвет.

2. На втором этапе мазок обрабатывался красителем с йодным реагентом в течение 1 минуты. Грамположительные и грамотрицательные бактерии остаются синего цвета.

3. На третьем этапе мазок обесцвечивался спиртом в течение 20 секунд, а затем промывается водой в течение 1 минуты. Грамположительные бактерии остаются синими, а грамотрицательные бактерии становятся бесцветными.

4. На четвертом этапе мазок обрабатывался красителем Safranin или водным фуксином в течение 1 – 2 минут. Грамположительные бактерии остаются синими, а грамотрицательные бактерии окрашиваются в красный цвет. Результаты: бактерии синего цвета – грамположительные. Грамотрицательные бактерии окрашены в розово-красный цвет. Контролем качества окрашивания мазка является сине-фиолетовый цвет ядер лейкоцитов и эпителиальных клеток.

Каждой пациентке с признаками вагинального неблагополучия проводилось изучение вагинального содержимого методом количественной ПЦР в режиме реального времени с помощью тестов «Фемофлор» в клинко-диагностической лаборатории МБУЗ ГКБ № 8 города Уфы и клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова.

Объектом исследования служил соскоб клеток цервикального канала, уретры, отделяемого содержимого влагалища, взятый от больной и на холоде доставленный в ПЦР-лабораторию. Методом ПЦР определялись такие показатели, как общая бактериальная масса, *Lactobacillus*, *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *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 vaginae*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Candida*.

Статистические методы

Статистическая обработка сведений проводилась с помощью пакетов аналитических программ «Microsoft Excel», «Statistica 10.0», «Eviews 9.0». Осуществлялся анализ данных, для этого применялись параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики. Использовался многофункциональный аналитический пакет «Statistica 10.0» для подтверждения гипотезы о равенстве средних для двух данных из различных главных совокупностей с применением двухвыборочного t-теста Стьюдента. В основе аналитической меры достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Показатели оценивались с указанием средней по совокупности $M \pm m$. Оценку уровней значимых ($p < 0,05$) и достоверных ($p < 0,001$) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полиметрическим) признакам производили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Фишера, по качественным признакам – методом χ^2 -квадрат 2×2 . Определяли 95% доверительный интервал. Для анализа соотношения

средних величин в двух независимых выборках использовался U тест по методу Манна-Уитни. Для сравнения независимых категориальных дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп – тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки p . Традиционно достоверность при $p < 0,05$ оценивалась как значимая, при $p < 0,01$ – как очень значимая, а при вероятности ошибки $p < 0,001$ – как максимально значимая. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи параметров – кластерным анализом с использованием критерия Пирсона.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АППАРАТНОЙ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ PH-МЕТРИИ ВАГИНАЛЬНОЙ СРЕДЫ

3.1 Клинико-социальная характеристика женщин с рецидивом бактериального вагиноза

На первом этапе исследования было обследовано 422 женщины, получившие лечение по поводу рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». После завершения лечебно-профилактических мероприятий женщины с рецидивом БВ были подвергнуты обследованию, включающему проведение АТПМ ВС. Далее пациентки находились под динамическим наблюдением, которое включало: гинекологический осмотр, оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

Бактериальный вагиноз в течение первого месяца наблюдения был диагностирован у 48 женщин (10,8%), пик заболеваемости пришелся на первые три месяца наблюдения (Рисунок 7).

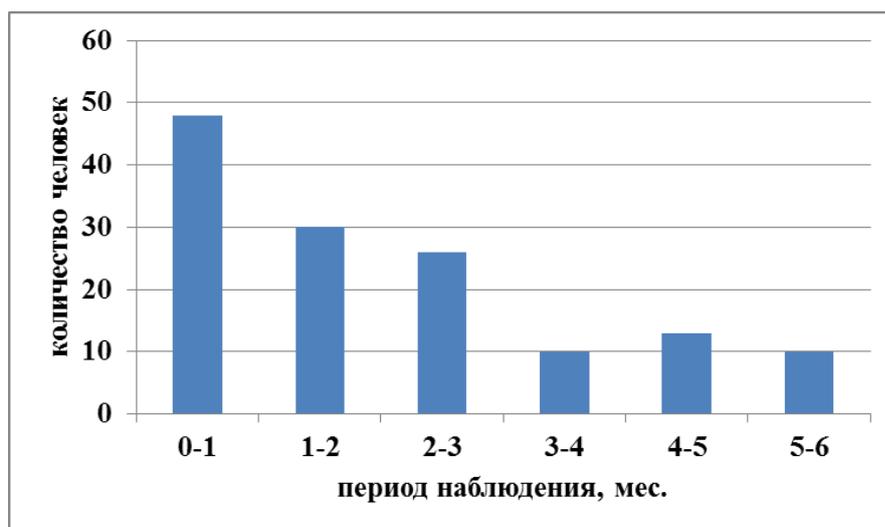


Рисунок 7 - Динамика заболеваемости бактериальным вагинозом у пациенток I этапа исследования.

По итогам было сформировано две группы сравнения: I группа – женщины, у которых не наблюдался рецидив бактериального вагиноза (295 человек), II группа – пациентки, у которых в течение 6 месяцев наблюдения БВ развился (127 женщин).

Средний возраст пациенток с отсутствием рецидива БВ в течение 6 месяцев наблюдения составил $23,96 \pm 3,59$ лет и был достоверно меньше, чем у женщин с рецидивом БВ – $30,58 \pm 7,26$ ($p < 0,01$ в обоих случаях). По уровню полученного образования преобладали женщины с высшим профессиональным образованием (женщины с рецидивом БВ – 66,9%, женщины с отсутствием рецидива БВ – 61,0%). Распределение женщин I этапа в зависимости от имеющегося образования продемонстрировано на рисунке 8.

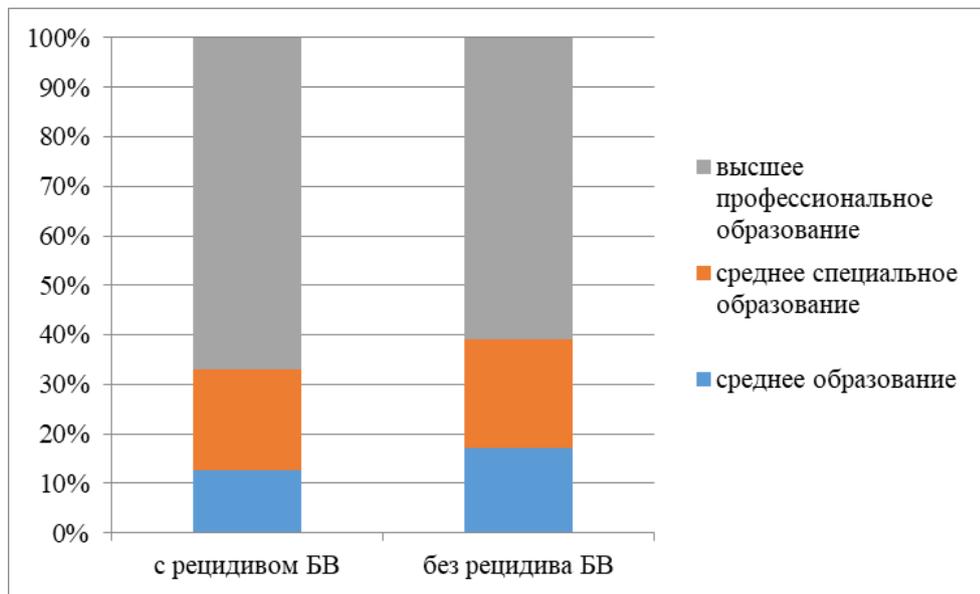


Рисунок 8 - Распределение женщин I этапа исследования по уровню полученного образования.

Большинство женщин I этапа исследования состояли в браке (женщины с рецидивом БВ – 55,1% обследуемых, пациентки с отсутствием рецидива БВ – 67,5%). При изучении репродуктивного анамнеза пациенток I этапа исследования было выявлено, что средний возраст начала половой жизни у женщин указанных групп достоверно не отличался и составил в среднем $17,47 \pm 1,32$ года у женщин с

рецидивом БВ и $18,12 \pm 1,7$ лет у пациенток без рецидива. Возраст начала половой жизни 16 лет и младше указали 31 пациентка (24,4%) с рецидивом БВ и 22 – с отсутствием рецидива (7,5%). У пациенток с рецидивом бактериального вагиноза половой дебют произошёл преимущественно в возрасте 16 – 17 лет, в то время как для пациенток без рецидива был характерен половой дебют в более старшем возрасте, что отражено на рисунке 9.

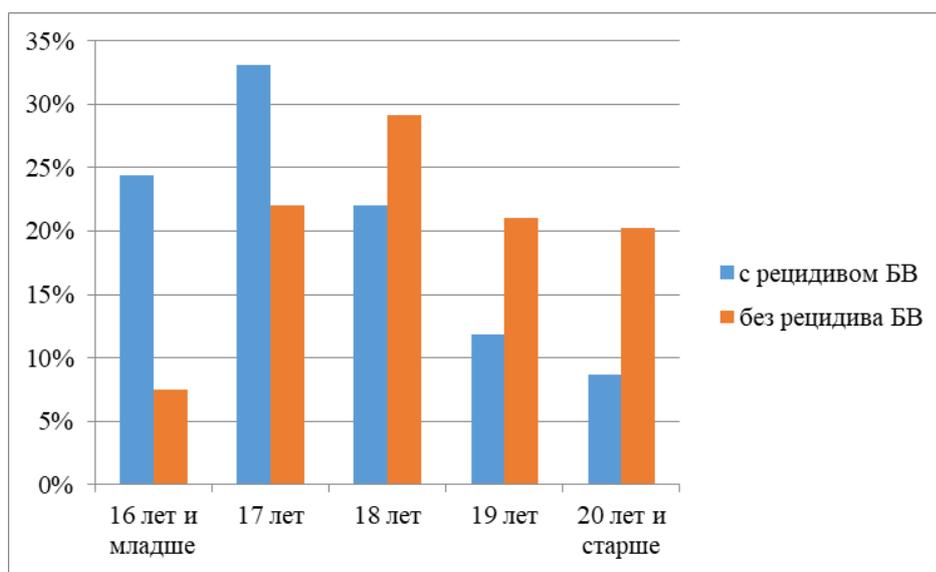


Рисунок 9 - Возраст начала половой жизни у женщин I этапа исследования.

В качестве основного метода контрацепции у женщин с рецидивом БВ был назван прерванный половой акт – 64 женщины (50,4%), в отличие от женщин с отсутствием рецидива, у которых наибольшую популярность получил барьерный метод – 170 женщин (57,6%). Данный способ профилактики нежелательной беременности использовали только 19,6% женщин с рецидивом БВ. У женщин без рецидива БВ на втором месте по частоте применения оказались комбинированные оральные контрацептивы – 31,9%. Различные варианты внутриматочной контрацепции использовали 19 пациенток (15,0%) с рецидивом БВ и 15 пациенток (5,1%) с отсутствием рецидива БВ. Прерванный половой акт предпочитали 16 женщин с отсутствием рецидива БВ, что составило 5,4%. Особенности выбора способа планирования семьи у женщин I этапа исследования представлены на рисунке 10.

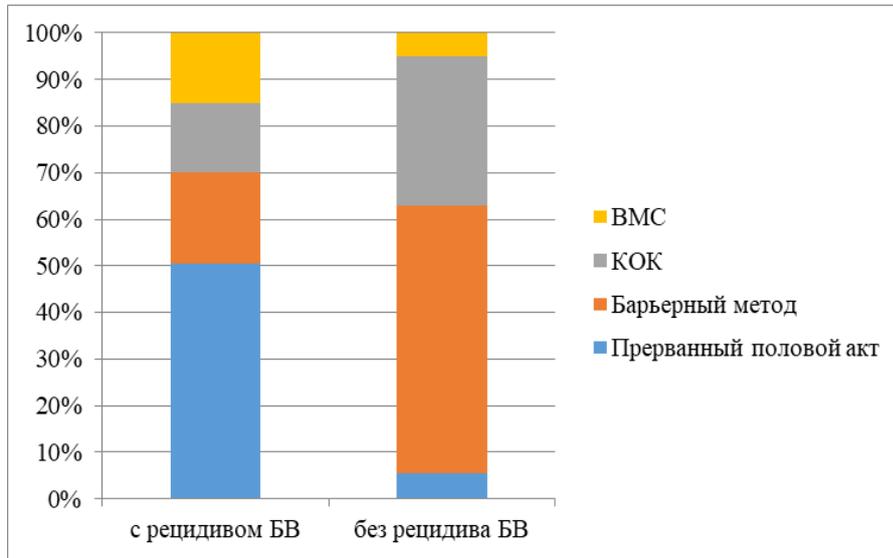


Рисунок 10 - Методы контрацепции у женщин I этапа исследования.

Анализ акушерского анамнеза у женщин I этапа исследования выявил, что не имели беременность в анамнезе 38 женщин (29,9%) с рецидивом БВ и 86 пациенток (29,1%) с отсутствием рецидива БВ. В анамнезе 1 беременность была у 16 женщин (12,6%) с рецидивом БВ и у 118 пациенток (40,0%) без рецидива БВ. Две беременности в анамнезе указали 25 пациенток (19,7%) с рецидивом БВ и 59 (20,0%) с его отсутствием, а 3 и более – 48 женщин (37,8%) с БВ и 32 пациентки (10,8%) без рецидива БВ в течение полугода наблюдения. Среднее количество беременностей у женщин с наличием рецидива БВ составило $1,97 \pm 1,77$, у женщин без рецидива БВ – $1,13 \pm 1,14$ беременностей, что достоверно меньше ($p < 0,001$).

Предыдущие беременности у женщин, включенных в I этап исследования, имели различные исходы. У женщин, имевших рецидив БВ в течение полугода наблюдения, только 27,6% беременностей закончились срочными родами, 15,7% пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 6,3% беременностей завершились преждевременными родами, 38,6% беременностей – искусственно прервано, 11,8% – завершились самопроизвольным выкидышем. Анализ исходов предыдущих беременностей женщин без рецидива БВ показал более высокий процент срочных родов, по сравнению с женщинами противоположной группы – 56,3%, а также низкий процент прерывания беременности на ранних сроках: самопроизвольным выкидышем завершилось

только 8,1% беременностей, преждевременными родами – 0,7%, оперативное родоразрешение произошло в 32,2% случаев. Структура исходов предыдущих беременностей женщин, включенных в I этап исследования, представлена на рисунке 11.

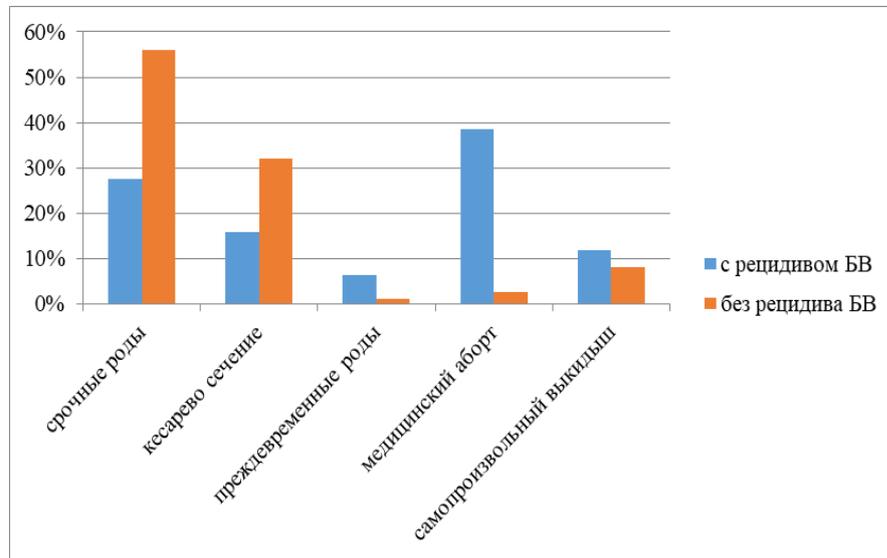


Рисунок 11 - Структура исходов беременностей у женщин, включенных в I этап проводимого исследования.

Гинекологический анамнез выявил высокую заболеваемость вульвовагинитом у женщин с рецидивом БВ в течение полугода наблюдений (83,5%), тогда как у пациенток без рецидива БВ аналогичный показатель составил 24,1%. Хронический сальпингоофорит в группе с рецидивом БВ отмечался в 59,8% случаев, в то время как у пациенток без рецидива БВ лишь в 25,1%. Аналогичная тенденция прослеживалась и по распространённости диагноза «цервицит» в анамнезе – 19,7 и 5,8% соответственно. Миома матки чаще встречалась у женщин с рецидивом БВ – 15,0%, в то время как без рецидива – только у 2,0% пациенток; эндометриоз был диагностирован у 15,0% пациенток с рецидивом БВ и у 8,8% женщин с отсутствием рецидива БВ; кисты яичников – у 30,7 и 8,1% обследуемых соответственно. Данные представлены на рисунке 12.

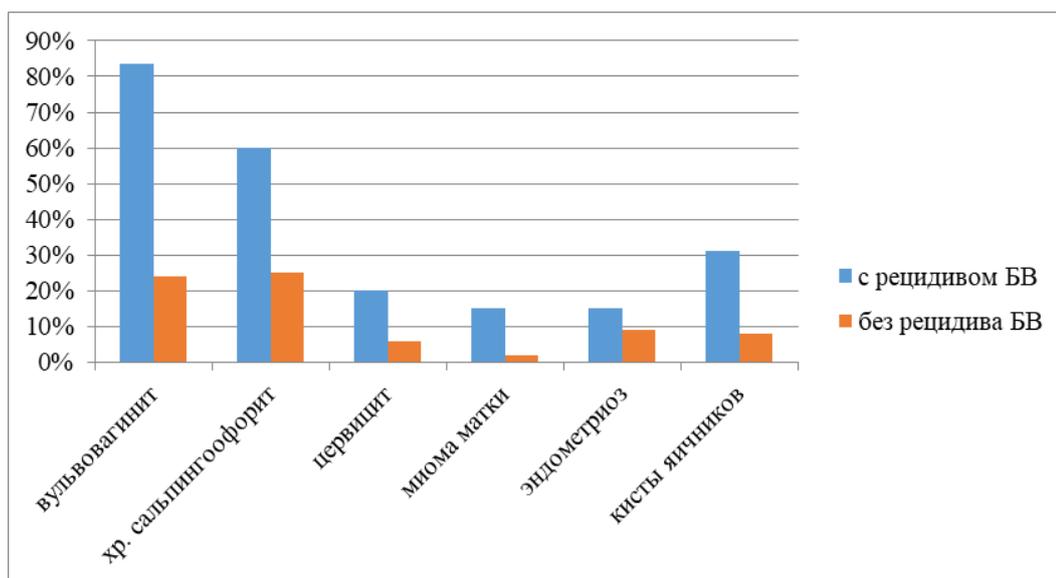


Рисунок 12 - Структура гинекологической патологии у женщин, вошедших в I этап исследования.

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии показал высокую частоту встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы у женщин при наличии рецидива бактериального вагиноза. Структура экстрагенитальной заболеваемости представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Структура экстрагенитальной заболеваемости у женщин I этапа исследования

	Женщины с отсутствием рецидива БВ		Женщины с рецидивом БВ	
	абс.	%	абс.	%
Детские инфекции	293	99,3	120	94,5
Заболевания дыхательной системы	21	7,1	20	15,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта	42	14,2	36	28,3
Заболевания мочеполовой системы	48	16,3	22	17,3

	Женщины с отсутствием рецидива БВ		Женщины с рецидивом БВ	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания эндокринной системы	27	9,2	13	10,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4	1,4	6	4,7

Основными жалобами женщин при развитии рецидива БВ в течение 6 месяцев наблюдения стали обильные выделения из влагалища с неприятным запахом (75,6% случаев), бели жидкой консистенции (68,1%), выделения из половых путей серого цвета (55,4%), зуд в промежности (60,0%), жжение и дискомфорт в области преддверия влагалища и промежности (23,7%), диспареуния – у 37,8% женщин с рецидивом БВ. У 42,3% пациенток была отмечена гиперемия наружных половых органов, отек вульвы был диагностирован у 21,5% женщин, гиперемия слизистых оболочек влагалища и шейки матки имели место у 24,2% женщин, отек – у 14,9% женщин данной группы. Патологические выделения с неприятным запахом присутствовали у всех женщин, цвет выделений в большинстве случаев был серым (71,0%), в остальных случаях – молочным, пенистый характер выделений определялся у 24,9% пациенток, у 74,2% женщин они имели жидкую консистенцию. При проведении аминного теста у 100% пациенток данной группы был отмечен положительный результат. Указанные симптомы полностью отсутствовали у пациенток, которых отнесли к группе без развития рецидива бактериального вагиноза.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток с рецидивом БВ выявил снижение или отсутствие в мазках *Lactobacillus spp.*, грамвариабильная флора в умеренном количестве присутствовала у 34,9%, «ключевые клетки» в мазках обнаружались у 94,4% женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 9,6% пациенток. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены.

Исследование вагинального содержимого у женщин с рецидивом БВ методом количественного ПЦР в режиме «реального времени» показало: в среднем степень колонизации составила $1,08 \pm 0,32 \times 10^7$ КОЕ/мл; обнаружение только *Gardnerella vaginalis* наблюдалось у 5,4% женщин; наличие ассоциации *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii* было зафиксировано у 34,8% обследуемых; наличие *Mobiluncus curtisii* и *Ureaplasma* – у 18,8% женщин; обнаружили *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* у 14,9% обследуемых; ассоциация *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnioni* диагностирована у 16,8% пациенток; сочетание *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* имело место у 9,3% женщин. Аналогичное исследование у женщин, которые не имели рецидив БВ, продемонстрировало следующие результаты: содержание грибов рода *Candida* составило $<10^4$ КОЕ/мл, *Ureaplasma* $<10^4$ КОЕ/мл, *Mycoplasma* $<10^4$ КОЕ/мл, содержание лактобацилл было более 80%.

Средние значения результатов проведения АТПМ ВС женщин I этапа исследования с диагностированным рецидивом БВ на протяжении полугода после лечения продемонстрированы на рисунке 13.

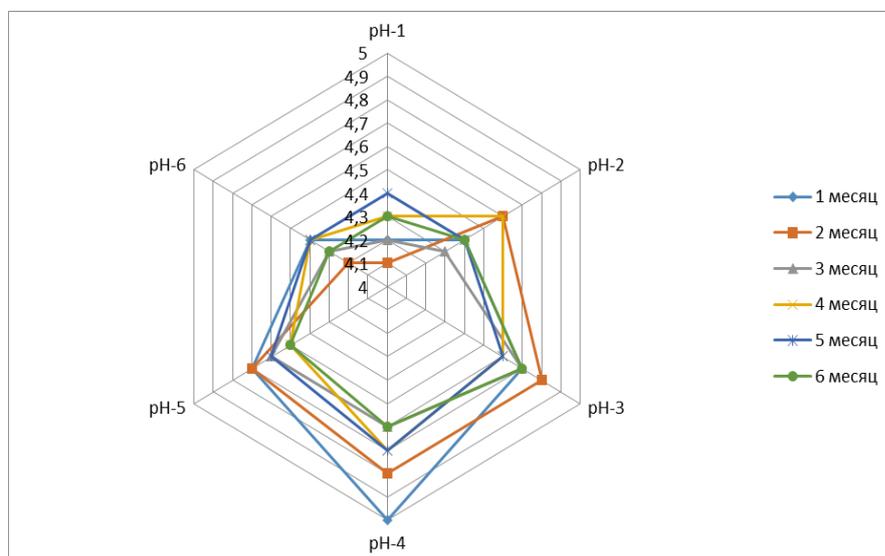


Рисунок 13 - Данные АТПМ ВС женщин с диагностированным рецидивом БВ на протяжении 6 месяцев после лечения.

При определении кислотности влагалища методом АТПМ ВС у женщин с подтвержденным рецидивом БВ в течение 6 месяцев наблюдения были выявлены

следующие особенности: в точке рН-1 медиана кислотности влагалища составила 4,5 [4,4; 4,6], в точке рН-2 – 4,7 [4,6; 4,8], в точке рН-3 – 5,0 [4,9; 5,1], рН-4 – 5,4 [5,2; 5,6], рН-5 – 5,0 [4,9; 5,1], рН-6 – 4,7 [4,6; 4,8] (данные представлены на рисунке 14). Таким образом, у всех женщин данной группы регистрировалось увеличение вагинальной рН, что говорит об изменении кислотности в щелочную сторону.

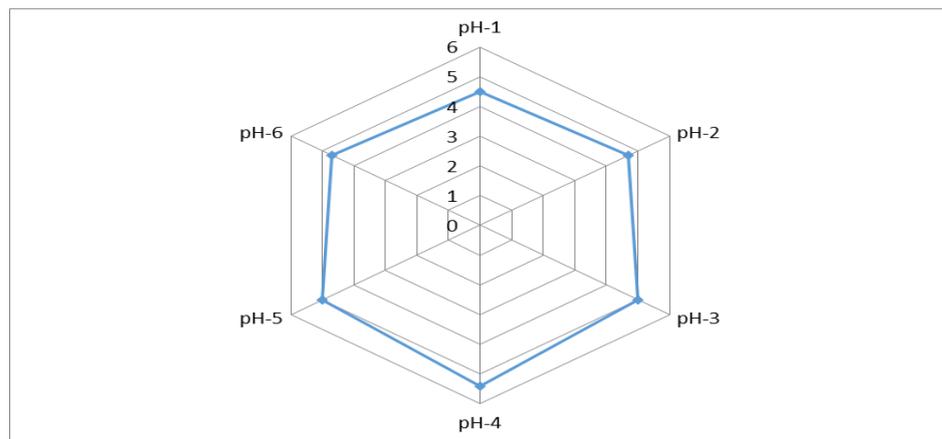


Рисунок 14 - Пространственная карта средних значений рН вагинальной среды у женщин с рецидивом БВ.

Комплексное ежемесячное гинекологическое обследование остальных женщин I этапа исследования не выявило патологических изменений в результатах клинико-лабораторного обследования в течение 6 месяцев наблюдения.

Из массива данных, полученных в результате определения кислотности влагалища методом АТПМ ВС, у женщин, среди которых в течение 6 месяцев наблюдения не было выявлено рецидива БВ, были выделены характеризующие центральную тенденцию данные – 25 и 75 перцентили значений результатов рН-метрии для всей выборки. Значение кислотности влагалища в точке рН-1 составило 3,8 [3,7; 4,0], в точке рН-2 – 3,9 [3,7; 4,1], в точке рН-3 – 4,0 [3,8; 4,2], рН-4 – 4,3 [4,0; 4,4], рН-5 – 4,1 [3,8; 4,2], рН-6 – 3,9 [3,6; 4,1] соответственно. В связи с тем, что отклонение рН влагалища в кислую сторону не приведет к развитию бактериального вагиноза, было решено построить ПК ВС при

безрецидивном течении по 75 перцентилю ПК ВС у женщин с низким риском развития БВ. С указанной картой в дальнейшем сравнивались результаты индивидуальных ПК ВС пациенток, принявших участие во II, III этапах клинического исследования (Рисунок 15).

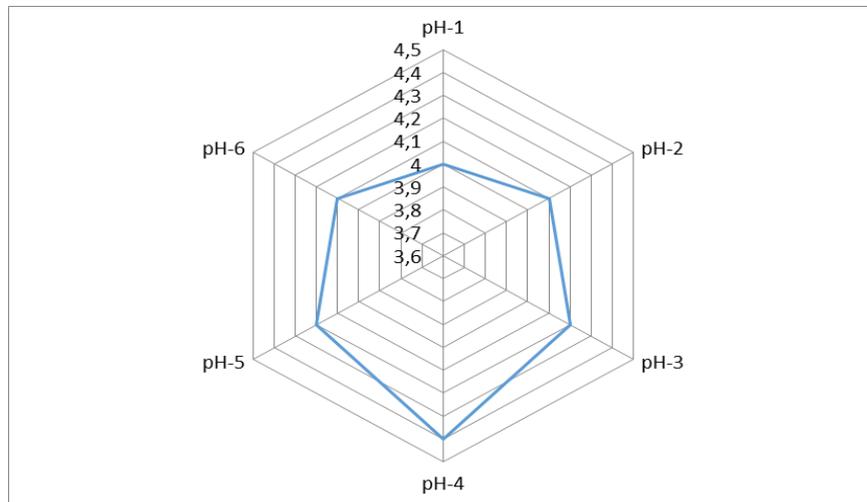


Рисунок 15 - Данные АТПМ ВС у женщин с отсутствием рецидива БВ в течение 6 месяцев после первичного приема (пространственная карта рН-метрии вагинальной среды при безрецидивном течении).

Клинический пример №1:

Пациентка Б.Г., 25 лет.

Завершила курс лечения БВ, включающий:

- 1 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день – клиндамицин крем 2% 5.0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь);
- 9 – 13 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Была приглашена на контрольный гинекологический прием 04.03.2016.

На момент осмотра: жалоб нет.

Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 14 лет, установился через год, в настоящий момент menses по 4 дня через каждые 29 дней, безболезненные, регулярные, умеренные.

Акушерский анамнез: беременности – 3, родов – 0, медицинских аборт – 3.

В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 3,5 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения: бели, скудные, без запаха. Бимануальное исследование – без особенностей.

Критерии Amsel отрицательные.

Лабораторные данные: световая микроскопия мазка: лактобактерии – в норме, грамвариабильная флора – в большом количестве, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки не обнаружены.

Индивидуальная ПК ВС пациентки Б.Г. представлена на рисунке 16.

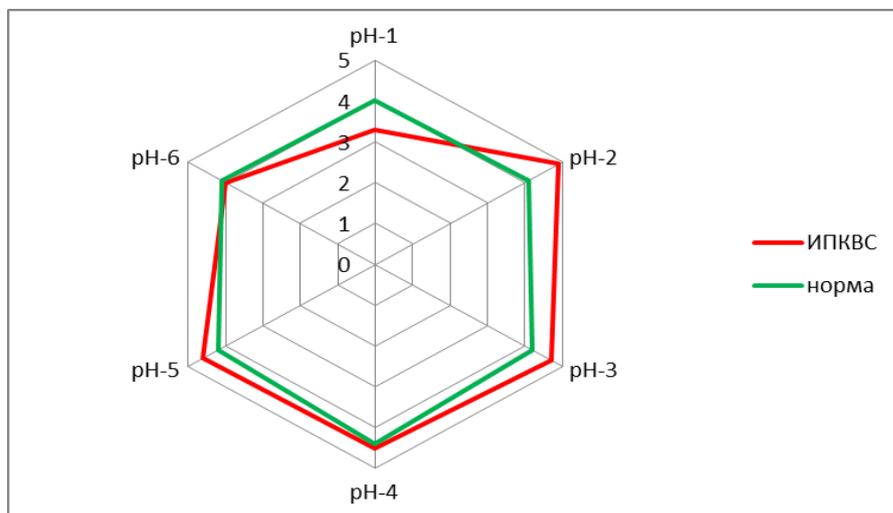


Рисунок 16 - Индивидуальная ПК ВС пациентки Б.Г. в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении после завершённого курса лечения.

Повторно осмотрена 06.04.2016. Клиническая картина без изменений.

Повторный осмотр 05.05.16.

На момент осмотра: жалобы на обильные выделения в течение двух недель. В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 3,5 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения – гомогенные беловато-серые с неприятным запахом, густой консистенции. Бимануальное исследование – без особенностей.

Лабораторные данные: световая микроскопия мазка: флора – смешанная, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки в большом количестве.

Критерии Amsel положительные.

Индивидуальная ПК ВС представлена на рисунке 17.

В указанном примере при проведении АТПМ ВС после завершения курса лечебно-профилактических мероприятий имело место отклонение индивидуальной ПК ВС от полученной на I этапе исследования пространственной карты рН-метрии вагинальной среды при безрецидивном течении, при этом каких-либо клинических или лабораторных признаков бактериального вагиноза не отмечалось. В дальнейшем у данной пациентки развился бактериальный вагиноз.

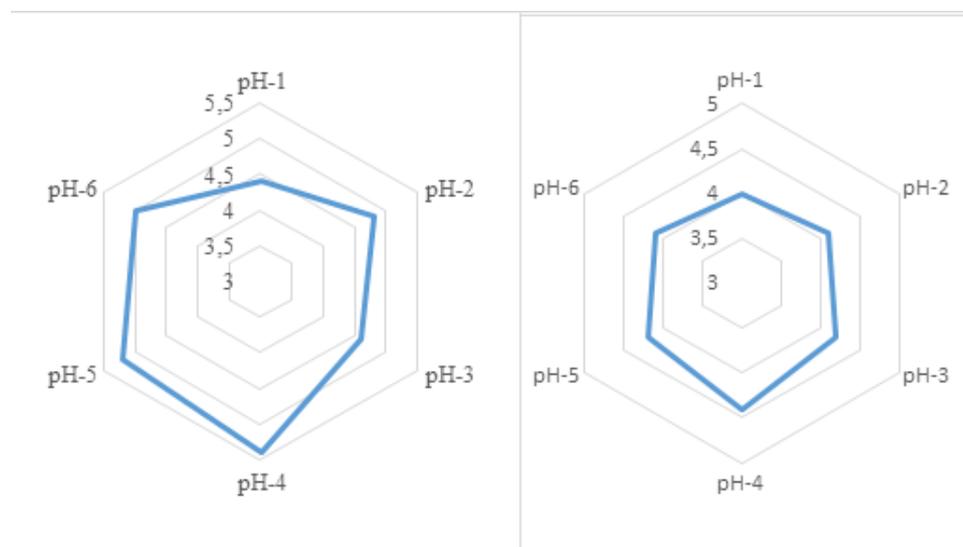


Рисунок 17 - Индивидуальная пространственная карта рН вагинальной среды пациентки Б.Г. (с рецидивом бактериального вагиноза - слева) в сравнении с пространственной картой рН вагинальной среды при безрецидивном течении (справа).

Было сделано предположение, что те пациентки, у которых значения индивидуальных ПК ВС выходят за границы ПК ВС при безрецидивном течении, входят в группу высокого риска по развитию рецидива БВ. Для проверки указанной гипотезы был спланирован и проведен II этап исследования.

3.2 Оценка прогностической значимости проведения аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды

На первом этапе исследования было сделано предположение, что те пациентки, у которых значения индивидуальных ПК ВС выходят за границы ПК ВС при безрецидивном течении, входят в высокую группу риска по развитию рецидива БВ. С целью проверки указанной гипотезы был проведен II этап исследования. Было обследовано 506 женщин, получивших лечение по поводу рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». После завершения лечебно-профилактических мероприятий женщины с рецидивом БВ были подвергнуты обследованию, включавшему проведение АТПМ ВС. В дальнейшем было проведено сравнение полученных от пациенток индивидуальных ПК ВС с ПК ВС при безрецидивном течении. Те пациентки, индивидуальные ПК ВС которых находились в границах ПК ВС в нормоценозе, стратифицировались в группу низкого риска рецидива БВ (433 человека). Те из них, чьи индивидуальные ПК ВС выходили за пределы ПК ВС при безрецидивном течении, были отнесены в группу высокого риска рецидива БВ (73 женщины). Алгоритм стратификации пациенток по группам риска представлен на рисунке 18.

Далее пациентки находились под динамическим наблюдением, которое включало: гинекологический осмотр, оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

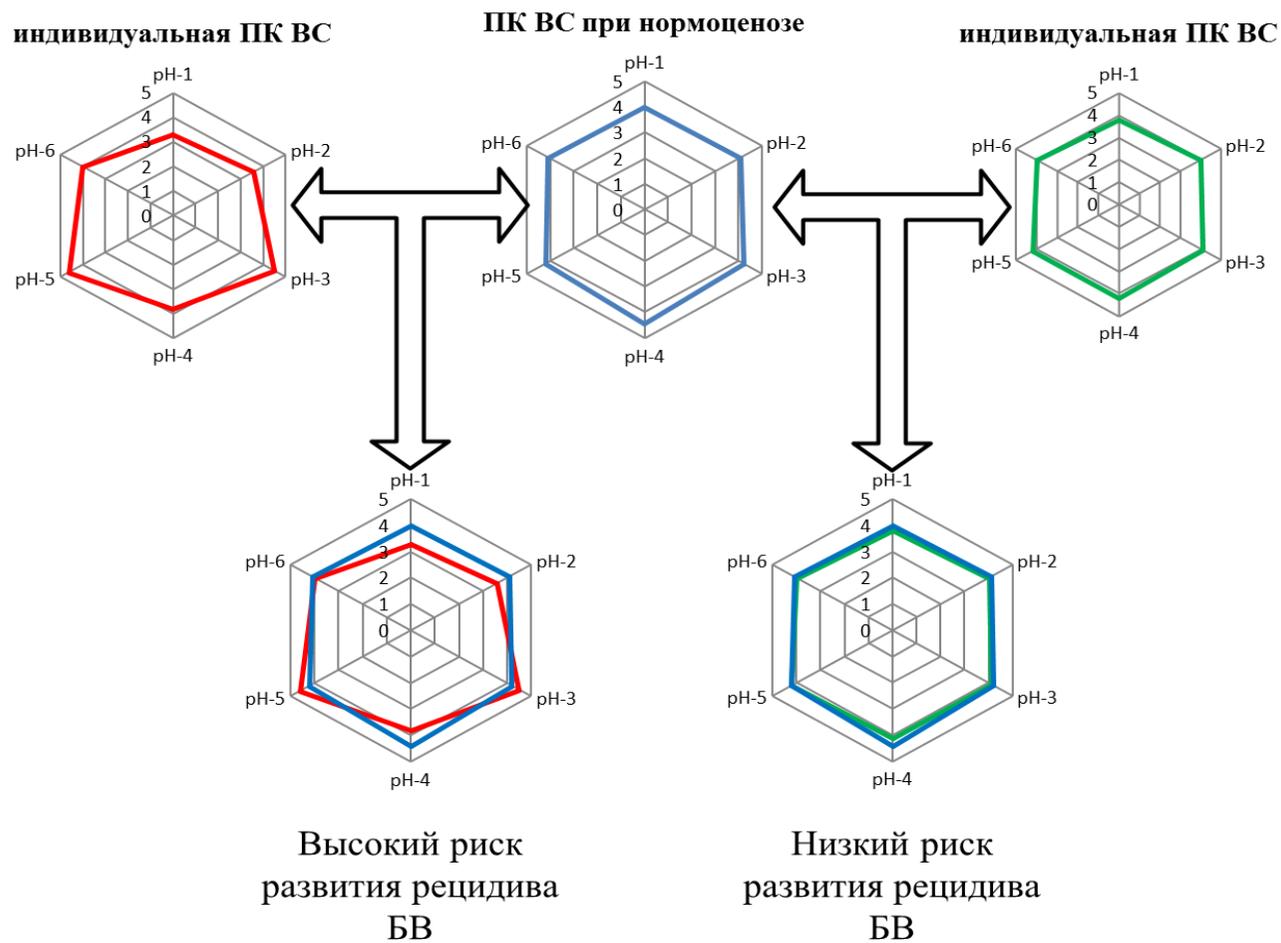


Рисунок 18 - Алгоритм стратификации пациенток по группам риска на II этапе исследования.

Средний возраст пациенток с низким риском развития БВ составил $24,76 \pm 3,12$ лет и был достоверно меньше, чем у женщин с высоким риском развития БВ – $29,84 \pm 5,23$ лет ($p < 0,01$). По уровню полученного образования преобладали женщины с высшим профессиональным образованием (женщины с высоким риском развития БВ – 67,1%, женщины с низким риском развития БВ – 61,0%). Среднее специальное образование имели 16 женщин с высоким риском развития БВ (21,9%), 96 женщин – с низким риском развития БВ (22,2%); среднее образование было у 8 женщин с высоким риском развития БВ (11,0%), у 73 женщин – с низким риском развития БВ (16,9%). Распределение женщин II этапа в зависимости от имеющегося образования продемонстрировано на рисунке 19.

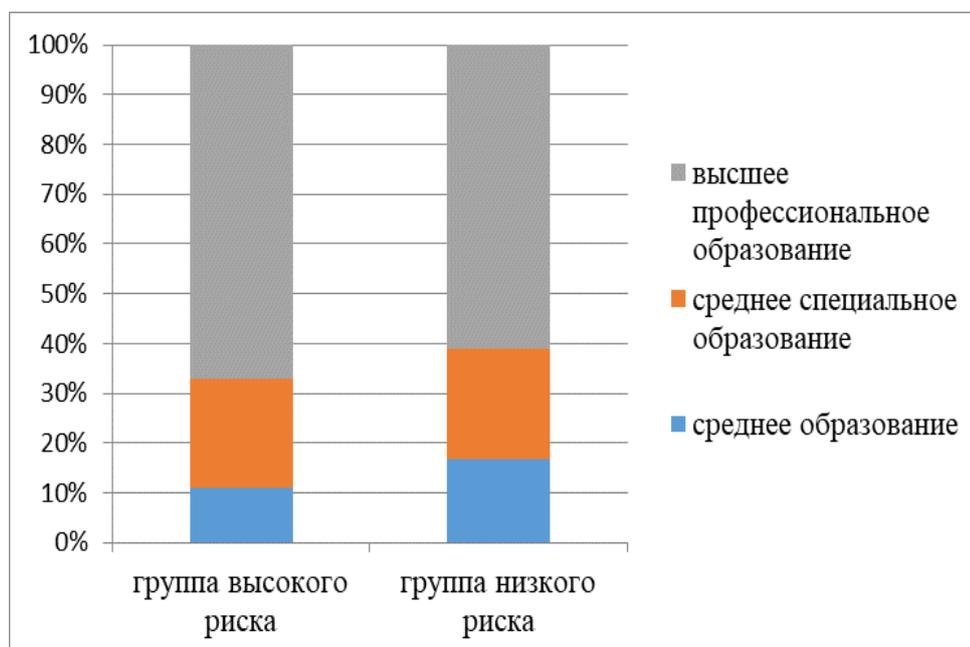


Рисунок 19 - Распределение женщин II этапа исследования по уровню полученного образования.

Большинство женщин II этапа исследования состояли в браке (пациентки с низким риском развития БВ – 67,4%, с высоким риском развития БВ – 52,0% пациенток). При изучении репродуктивного анамнеза пациенток II этапа исследования было выявлено, что средний возраст начала половой жизни у женщин с высоким риском развития БВ составил $17,34 \pm 1,61$ лет, у женщин с низким риском развития БВ – $18,25 \pm 1,83$ лет. Возраст начала половой жизни 16

лет и младше указали 11 женщин (15,1%) с высоким риском развития БВ и 73 женщины – с низким риском. Половой дебют в 17 лет состоялся у 14 пациенток (19,2%) с высоким риском развития БВ и у 94 женщин (21,7%) с низким риском развития БВ. Возраст начала половой жизни 18 лет назвали 19 пациенток с высоким риском развития БВ (26,0%) и 125 женщин (28,9%) – с низким риском; 19 лет – указали 25 женщин (34,3%) из группы высокого риска развития БВ и 93 женщины (21,5%) – из группы низкого риска развития БВ. Начало половой жизни в 20 лет и старше указали 4 женщины (5,5%) с высоким риском развития БВ, 48 (11,1%) – с низким риском развития БВ. На рисунке 20 продемонстрирован возраст полового дебюта женщин II этапа исследования.

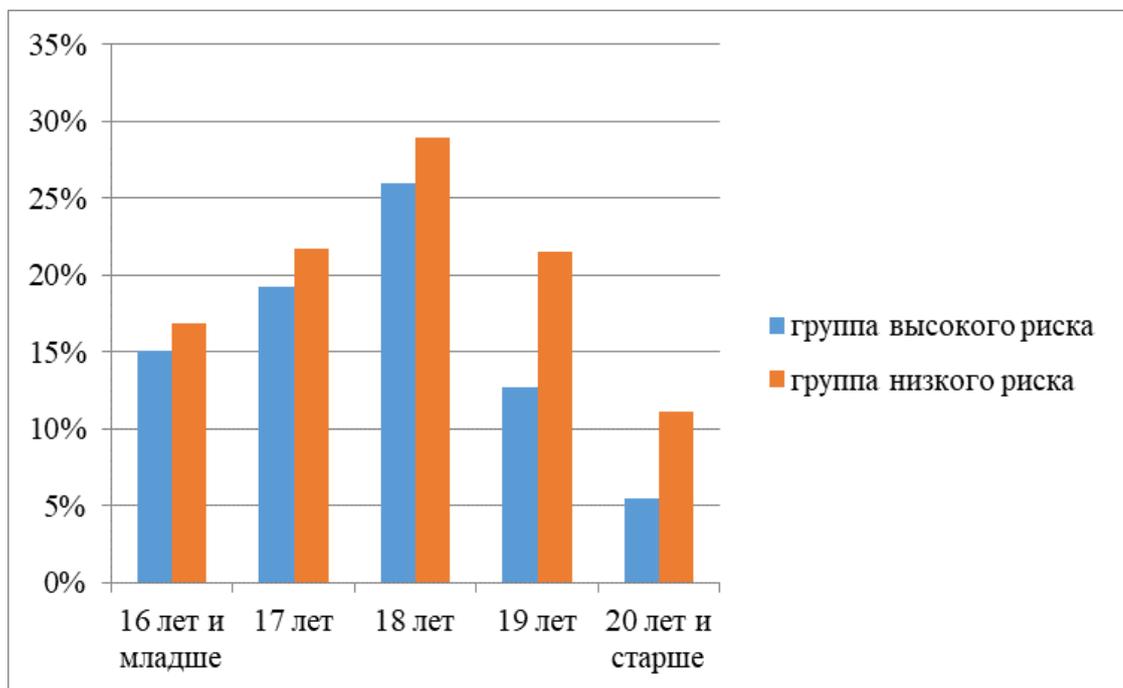


Рисунок 20 - Возраст начала половой жизни у женщин II этапа исследования.

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии показал высокую частоту встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Структура экстрагенитальной заболеваемости представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Структура экстрагенитальной заболеваемости у женщин II этапа исследования

	Женщины с высоким риском развития БВ		Женщины с низким риском развития БВ	
	абс.	%	абс.	%
Детские инфекции	70	95,9	429	99,1
Заболевания дыхательной системы	10	8,1	26	6
Заболевания желудочно-кишечного тракта	23	31,5	48	11,1
Заболевания мочеполовой системы	15	20,5	52	12
Заболевания эндокринной системы	7	9,6	39	9
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4	5,5	5	1,2

В качестве основного метода контрацепции у женщин с высоким и низким риском развития БВ был назван барьерный метод: 44,0% женщины с высоким риском развития БВ и 64,9% – с низким риском. На втором месте по популярности оказались комбинированные оральные контрацептивы. Различные варианты внутриматочной контрацепции использовали 12 женщин (16,4%) с высоким риском развития БВ и 22 пациентки (5,1%) с низким риском развития БВ. Прерванный половой акт предпочитали 5 женщин с высоким риском развития БВ и 60 пациенток (13,9%) с низким риском развития БВ (Рисунок 21).

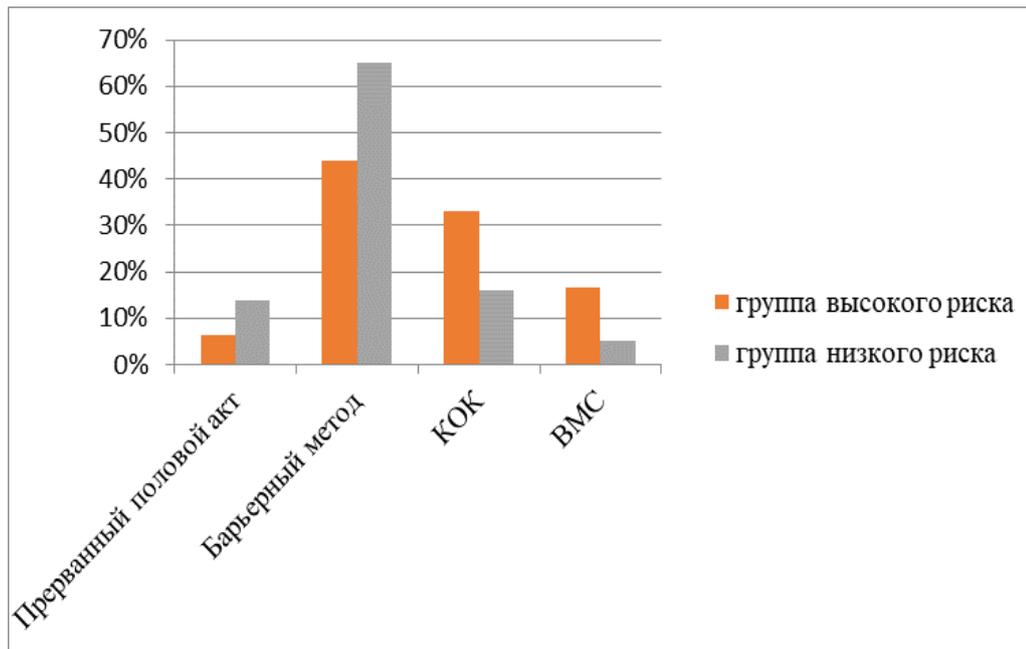


Рисунок 21 - Методы контрацепции у женщин II этапа исследования.

Анализ акушерского анамнеза у женщин II этапа исследования выявил, что не имели беременностей в анамнезе 58 пациенток (33,1%) с высоким риском развития БВ и 104 пациентки (31,4%) – с низким риском развития БВ. Одна беременность в анамнезе была у 39,7% женщин с высоким риском развития БВ и у 39,7% – с низким риском развития, две беременности – у 19,2 и 22,2% пациенток соответственно, три и более беременностей – у 5,5% женщин с высоким риском развития БВ и у 6,9% пациенток – с низким риском развития БВ. Среднее количество беременностей у женщин с высоким риском развития БВ составило $1,18 \pm 1,69$, у пациенток с низким риском развития БВ – $1,65 \pm 1,45$ беременностей.

Предыдущие беременности у женщин, включенных во II этап исследования, имели различные исходы. У женщин с высоким риском развития БВ в большинстве случаев беременности закончились срочными родами (38,7%), каждая четвертая беременность была завершена на доношенном сроке путем операции кесарева сечения по показаниям (24,5%), каждая пятая – закончилась прерыванием на раннем сроке по желанию женщины (20,2%), в 15,7% случаев исходом беременности стали самопроизвольные выкидыши, а у 0,9% женщин – преждевременные роды. Анализ исходов предыдущих беременностей у женщин с

низким риском развития БВ показал больший процент срочных родов, по сравнению с женщинами высокого риска развития БВ – 56,2%, и низкий процент прерывания беременности на ранних сроках: самопроизвольный выкидыш составил 8,2%, медицинский аборт – 2,6%. Преждевременными родами завершилось 0,6% беременностей. Структура исходов предыдущих беременностей женщин, включенных во II этап проводимого исследования, представлена на рисунке 22.

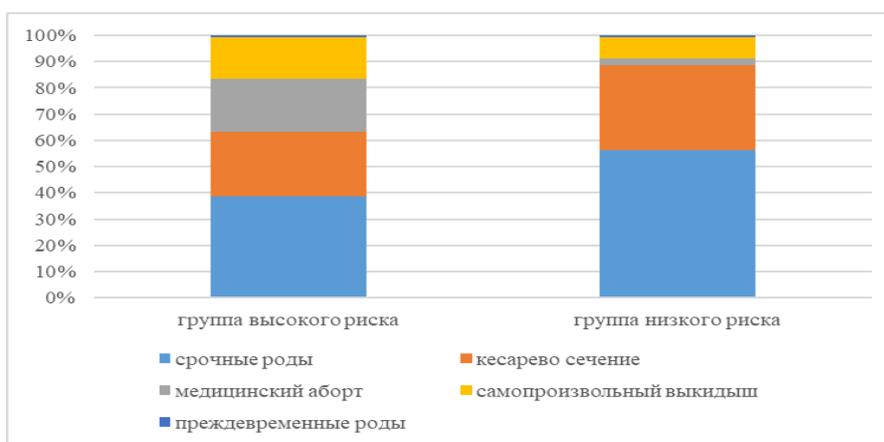


Рисунок 22 - Структура исходов беременностей у женщин, включенных во II этап проводимого исследования.

Гинекологический анамнез выявил высокую заболеваемость вульвовагинитом у женщин с высоким риском развития БВ (68,5%), тогда как вульвовагинит в анамнезе у женщин с низким риском развития БВ отмечался только в 24,0% случаев. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении сальпигоофорита. Цервицит в анамнезе имели 15,1% женщин с высоким риском и 6,0% обследуемых с низким риском развития БВ. Миома матки чаще обнаруживалась у женщин с высоким риском рецидива БВ – 8,2%, по сравнению с пациентками низкого риска развития (2,1%), эндометриоз – у 13,7 и 9,0% женщин соответственно. Данные представлены на рисунке 23.

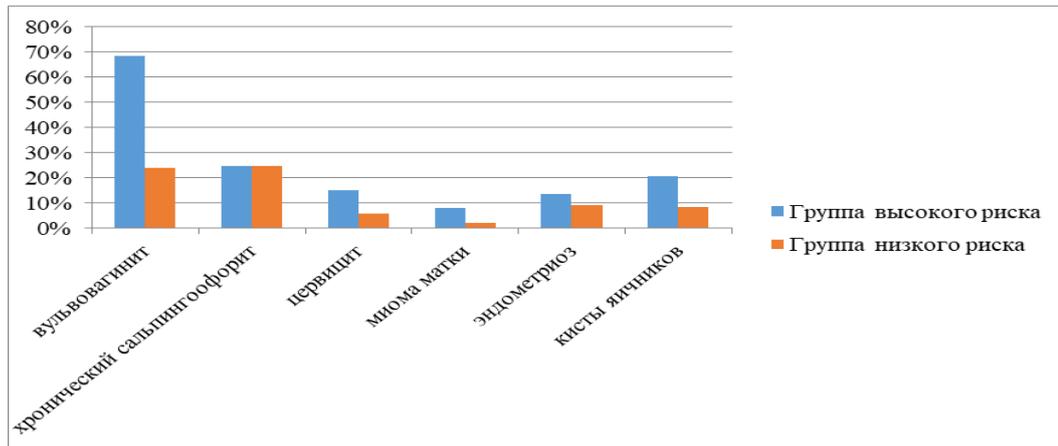


Рисунок 23 - Структура гинекологической патологии у женщин, вошедших во II этап исследования.

Жалобы пациентки обеих групп сравнения не предъявляли.

При объективном обследовании у всех пациенток наружные половые органы были развиты правильно, гиперемии и отек вульвы, влагалища и шейки матки не выявлялись, патологические выделения отсутствовали.

Бимануальный осмотр женщин с высоким риском бактериального вагиноза сравнения выявил, что у всех осмотренных женщин матка имела плотную консистенцию, не отмечалось болезненности при пальпации матки и придатков, размеры матки были увеличены у 6,8% женщин, «тяжистость» придатков отмечалась у 11,0% пациенток. Аналогичные данные были получены у женщин низкого риска развития БВ, в том числе у всех пациенток матка имела плотную консистенцию, болезненности при пальпации матки и придатков отмечено не было, увеличение размеров матки имело место в 1,4% случаев. Аминный тест во всех случаях дал отрицательный результат.

Клинический пример №2 (стратификация пациентки в группу низкого риска). Пациентка Б.К., 20 лет.

Осмотр 12.02.2016 – пациентка пришла на контрольный осмотр после завершения курса лечебно-профилактических мероприятий по поводу второго рецидива БВ. На момент осмотра: жалоб нет, менструальный цикл с 13 лет, установился сразу, в настоящий момент menses по 5 дней через каждые 28 дней,

безболезненные, регулярные, умеренные. Акушерский анамнез: беременности – 0, родов – 0, медицинских аборт – 0.

В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 3,0 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения: бели, скудные, без запаха. Бимануальное исследование – без особенностей. Критерии Amsel – отрицательные.

Лабораторные данные. Световая микроскопия мазка: лактобактерии – в норме, грамвариабельная флора – в большом количестве, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки не обнаружены.

Индивидуальная ПК ВС представлена на рисунке 24. При сравнении её с ПК ВС при безрецидивном течении установлено, что результаты АТПМ ВС пациентки лежат внутри границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения. На основании этого заключения пациентка отнесена к группе низкого риска по развитию бактериального вагиноза.

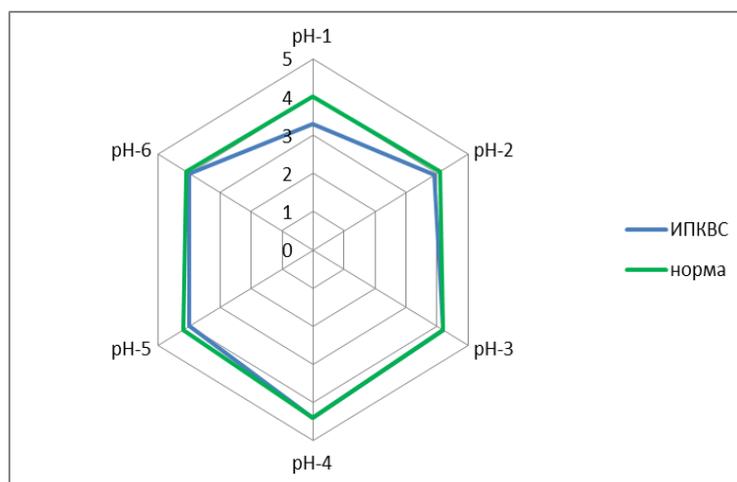


Рисунок 24 - Индивидуальная ПК ВС пациентки Б.К. в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении (группы низкого риска развития рецидива бактериального вагиноза).

Клинический пример №3 (стратификация пациентки в группу высокого риска).

Пациентка Л.А., 28 лет.

Осмотр 01.02.2016. – пациентка пришла на контрольный осмотр после завершения курса лечебно-профилактических мероприятий по поводу второго рецидива БВ. На момент осмотра: жалоб нет, менструальный цикл с 14 лет, установился через год, в настоящий момент menses по 4 дня через каждые 29 дней, безболезненные, регулярные, умеренные. Акушерский анамнез: беременности – 2, родов – 0, медицинских аборт – 2.

В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 3,0 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения: бели, скудные, без запаха. Бимануальное исследование без особенностей.

Критерии Amsel отрицательные.

Лабораторные данные. Световая микроскопия мазка вагинального отделяемого: лактобактерии – в норме, грамвариабельная флора – в большом количестве, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки не обнаружены.

Индивидуальная ПК ВС представлена на рисунке 25. При сравнении её с ПК ВС при безрецидивном течении установлено, что результаты АТПМ ВС пациентки лежат за пределами границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения. На основании этого заключения пациентка отнесена к группе высокого риска по развитию бактериального вагиноза.

В дальнейшем через 4 месяца на очередном контрольном приёме пациентка начала предъявлять жалобы на обильные выделения из половых органов в течение двух недель. В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 3,0 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения – гомогенные беловато-серые с неприятным запахом, густой консистенции. Бимануальное исследование без особенностей.

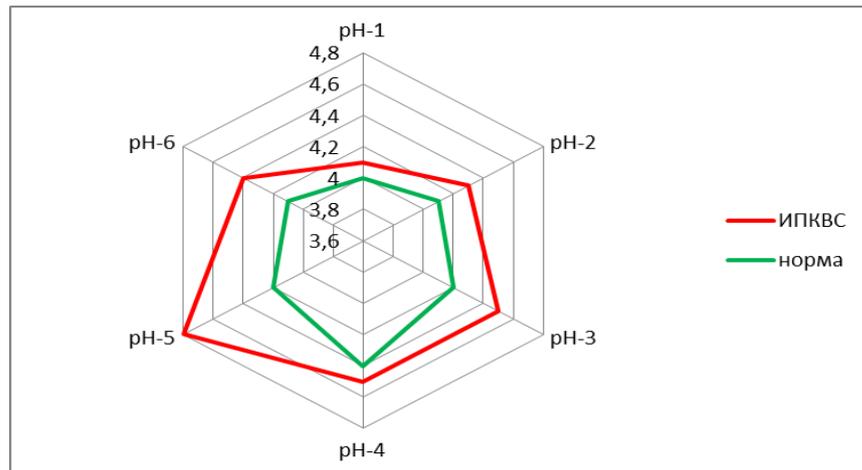


Рисунок 25 - Индивидуальная ПК ВС пациентки Б.К. в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении (группы высокого риска развития рецидива бактериального вагиноза).

Лабораторные данные. Световая микроскопия мазка вагинального отделяемого: флора – смешанная, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки в большом количестве. Критерии Amsel положительные.

У пациенток с высоким риском развития бактериального вагиноза средний уровень рН влагалища при первом обращении в точке рН-1 был равен 4,1 [4,0; 4,2], в точке рН-2 – 4,1 [4,0; 4,4], в точке рН-3 – 4,3 [4,1; 4,4], рН-4 – 4,7 [4,4; 4,8], рН-5 – 4,3 [4,2; 4,5], рН-6 – 4,1 [4,0; 4,3]. Данные представлены на рисунке 26.

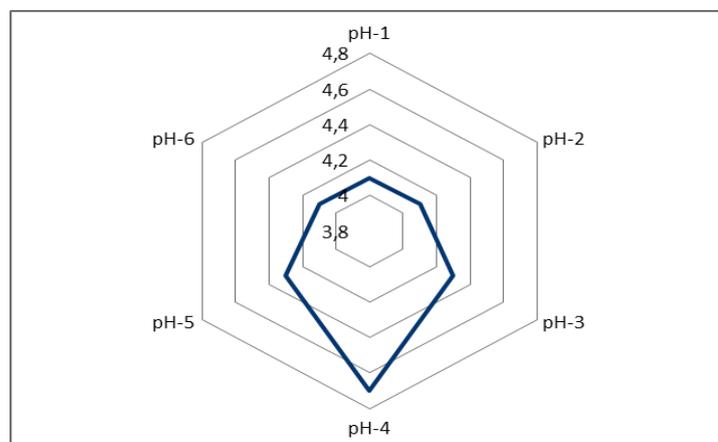


Рисунок 26 - Пространственная карта рН вагинальной среды у женщин с высоким риском развития рецидива бактериального вагиноза.

У большинства женщин (81,3%) группы высокого риска по развитию рецидива БВ на первичном приеме при проведении АТПМ ВС было обнаружено повышение вагинальной рН по одной из осей в сравнении с индивидуальной ПК ВС при безрецидивном течении (Таблица 3), реже всего встречалось отклонение рН вагинальной среды в сторону повышения рН по трём осям (6,2%).

Таблица 3 - Характер повышения рН вагинальной среды при АТПМ ВС у женщин с высоким риском развития рецидива БВ с данными ПК ВС при безрецидивном течении

Отклонение рН влагалища по одной из осей		Отклонение рН влагалища по двум из осей		Отклонение рН влагалища по трем из осей		Отклонение рН влагалища по четырем из осей	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
52	81,3	5	7,8	4	6,2	7	9,4

Анализ частоты отклонения вагинальной рН в зависимости от топографии измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН влагалища в точке рН-4, реже всего – в точках рН-1, рН-6 (Рисунок 27).

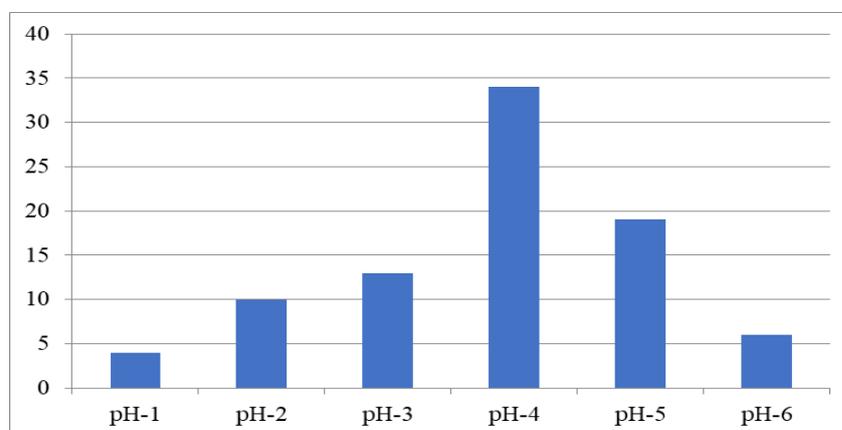


Рисунок 27 - Топография отклонения рН вагинальной среды по данным АТПМ ВС у женщин с высоким риском развития рецидива БВ.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток с высоким и низким риском развития бактериального вагиноза выявил наличие в мазках *Lactobacillus spp.* в умеренном количестве у 100% женщин, кокковая флора в умеренном количестве присутствовала у 32,9% пациенток с высоким риском и у 12,0% пациенток с низким риском развития бактериального вагиноза, «ключевые клетки» в мазках не обнаружались ни у одной из женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 9,6% пациенток с высоким риском бактериального вагиноза сравнения. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены ни у одной пациентки.

У пациенток группы низкого риска общая бактериальная масса соответствовала норме, в вагинальном содержимом у незначительного количества женщин (11,8%) присутствовали условно-патогенные микроорганизмы *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnioni*. Микробный пейзаж больных бактериальным вагинозом во многом соответствовал микробному пейзажу пациенток высокого риска развития бактериального вагиноза. Максимально часто встречались следующие микробные ассоциации: *Gardnerella vaginalis*+ *Mobiluncus curtisii* (16,8%), *Mobiluncus curtisii* + *Ureaplasma* (9,3%), *Gardnerella vaginalis*+ *Mycoplasma* (14,9%), *Atopobium vaginae* + *Megasphaera*+ *Leptotrichia amnion* (34,8%), *Gardnerella vaginalis* + *Atopobium vaginae* (18,9%).

В результате анализа количественного ПЦР вагинального содержимого в режиме «реального времени» у пациенток группы высокого риска по развитию БВ, имевших отклонения по одной и более осям по сравнению с ПК ВС при безрецидивном течении, было установлено, что у 41 пациентки (64,1%) в микробном пейзаже вагинальной микрофлоры не были обнаружены патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, а общая бактериальная масса была более 10^6 КОЕ.

Клинический пример №4 (стратификация пациентки в группу высокого риска).

Пациентка Н.В., 23 лет.

Осмотр 17.11.2016. – пациентка пришла на контрольный осмотр после завершения курса лечебно-профилактических мероприятий по поводу второго рецидива БВ.

На момент осмотра: жалоб нет, менструальный цикл с 13 лет, установился сразу, в настоящий момент menses по 4 дня через каждые 28 дней, безболезненные, регулярные, умеренные. Акушерский анамнез: беременности – 2, родов – 0, медицинских аборт – 2.

В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 2,5 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения: бели, скудные, без запаха. Бимануальное исследование без особенностей. Критерии Amsel отрицательные.

Лабораторные данные. Световая микроскопия мазка вагинального отделяемого: лактобактерии – в норме, грамвариабельная флора – в большом количестве, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки не обнаружены.

Индивидуальная ПК ВС в сочетании с результатами ПЦР в режиме «real time» представлена на рисунке 28. При сравнении её с ПК ВС при безрецидивном течении установлено, что результаты АТПМ ВС пациентки лежат за пределами границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения. На основании этого заключения пациентка отнесена к группе высокого риска по развитию бактериального вагиноза. При этом исследование биоценоза урогенитального тракта методом ПЦР в режиме реального времени продемонстрировало результат, характерный для физиологического состояния биоценоза влагалища.

Повторно осмотрена 20.12.2016. Клиническая картина без изменений. Аналогично на 16.01.17.

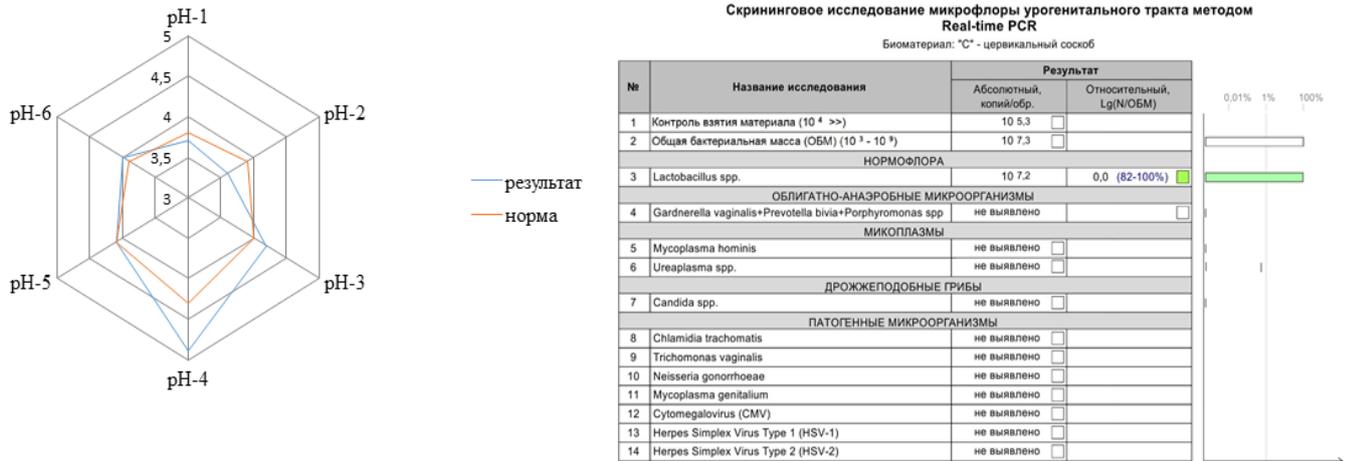


Рисунок 28 - Сравнение индивидуальной ПК ВС у пациентки Н.В. с высоким риском развития бактериального вагиноза при первичном приеме с ПК ВС при безрецидивном течении (с результатом ПЦР).

Повторный осмотр 17.02.17. На момент осмотра: жалобы на обильные выделения в течение одной недели. В зеркалах: шейка матки бледно-розового цвета, конической формы, длина 2,5 см, наружный зев точечный, цервикальный канал сомкнут, стенки влагалища эластичные, слизистая бледно-розового цвета, своды свободные, выделения – гомогенные беловато-серые выделения с неприятным запахом, густой консистенции. Бимануальное исследование без особенностей.

Лабораторные данные. Световая микроскопия мазка вагинального отделяемого: флора – смешанная, лейкоциты – не обнаружены, «ключевые» клетки в большом количестве. Аминный тест – положительный. Критерии Amsel положительные.

Индивидуальная ПК ВС в сочетании с результатами ПЦР в режиме «real time» представлена на рисунке 29. Результат исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме «реального времени» продемонстрировал картину дисбиоза влагалища.

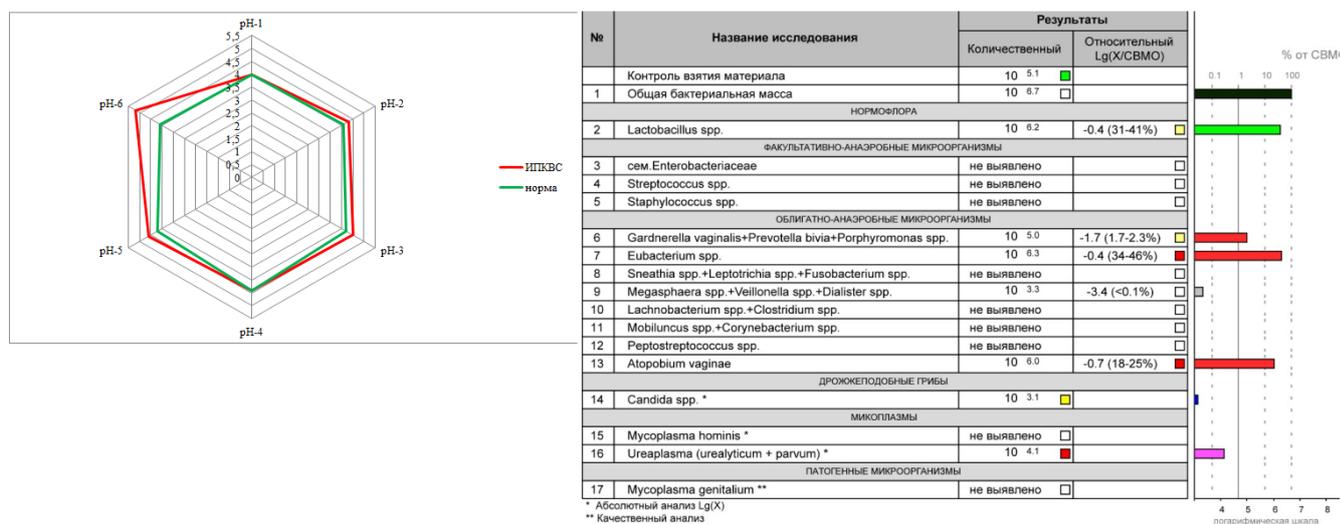


Рисунок 29 - Сравнение индивидуальной ПК ВС у пациентки Н.В. с высоким риском развития бактериального вагиноза при повторном приеме с ПК ВС при безрецидивном течении (с результатом ПЦР).

В указанном примере продемонстрировано, что у женщины, отнесённой к группе высокого риска по развитию бактериального вагиноза (на основании результатов АТПМ ВС) даже при наличии результатов исследования биоценоза урогенитального тракта методом ПЦР в режиме «реального времени», характерных для физиологического состояния биоценоза влагалища, в течение ближайших 6 месяцев развился бактериальный вагиноз.

В группе пациенток с высоким риском развития рецидива бактериального вагиноза в течение первого месяца бактериальный вагиноз был диагностирован у 18 пациенток (24,6%), пик заболеваемости пришелся на первые три месяца наблюдения. Таким образом, в течение 6 месяцев наблюдения у женщин высокой группы риска развития рецидива БВ был выявлен у 85,0% пациенток, тогда как у женщин низкого риска рецидива БВ данное заболевание проявило себя гораздо реже ($p < 0,005$) – только у 68 женщин (15,7%) – и отличалось более поздним началом (Рисунок 30).

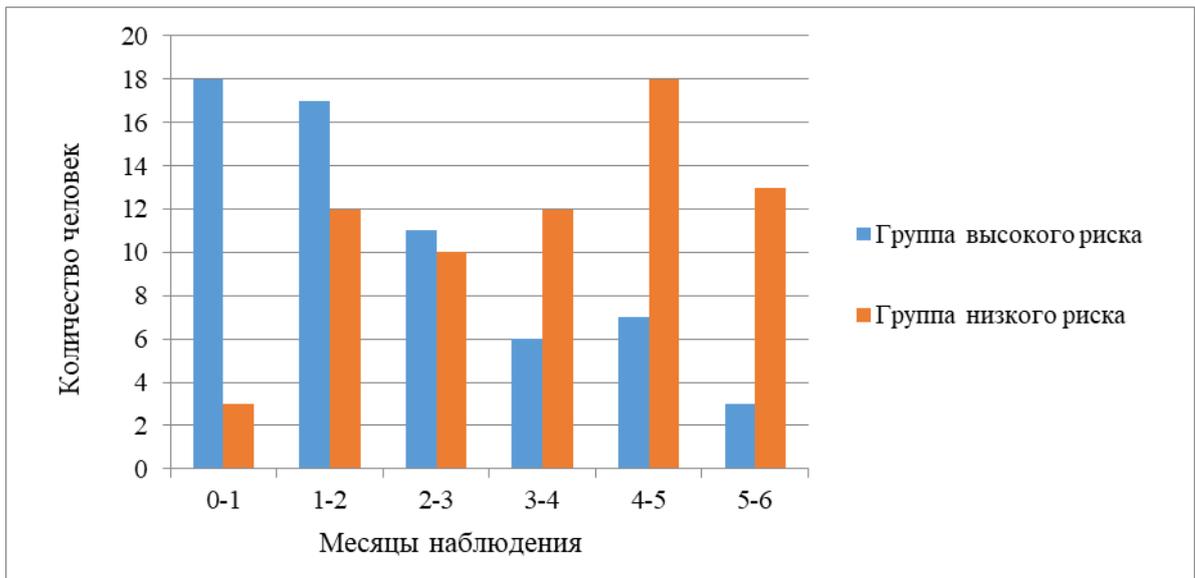


Рисунок 30 - Динамика заболеваемости бактериальным вагинозом у пациенток II этапа исследования.

У женщин с диагностированным рецидивом БВ в 53,2% случаев были подтверждены все 4 критерия Amsel; у 29,4% пациенток было подтверждено наличие «ключевых клеток», положительного аминного теста и повышения влагалищной рН в заднем своде до значений $>4,5$; у 18,6% женщин присутствовали обильные выделения с неприятным запахом, «ключевые клетки» во влагалищном мазке и смещение рН в щелочную сторону в заднем своде влагалища. Тем пациенткам, у которых в течение 6 месяцев наблюдения развился бактериальный вагиноз, была назначена терапия, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин»:

- 1 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день – клиндамицин крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь);
- 9 – 13 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Далее эти пациентки получали профилактическую схему ведения, включавшую применение вагинальных суппозиториев с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев.

У части пациенток (8,2%) с высоким риском развития рецидива БВ и у 3,5% женщин с низким риском развития рецидива БВ в течение 6 месяцев проспективного наблюдения появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлен значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. У 16,4% женщин данной группы жалобы отсутствовали, но при микроскопическом исследовании влагалищного содержимого присутствовал значительный лейкоцитоз, эпителий в большом количестве, наличие в большом количестве кокков. У всех женщин «ключевые клетки» отсутствовали, аминный тест был отрицательным, при построении ПК ВС не было зафиксировано смещения кислотности ни по одной из осей $pH > 4,5$. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита, данный диагноз был поставлен 24,6% пациенток с высоким риском развития рецидива БВ и 9,5% пациенток с низким риском развития рецидива БВ.

В соответствии с установленным диагнозом была назначена терапия, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», эта часть женщин была исключена из дальнейшего исследования.

Для анализа результатов II этапа исследования было решено использовать тест корреляции Спирмена для выявления значимости отклонения вагинальной pH от нормы в прогнозировании рецидивирования бактериального вагиноза.

При расчёте коэффициента корреляции Спирмена для установления связи между выявленным отклонением pH влагалища при АТПМ ВС от нормы и возникновением рецидива бактериального вагиноза в течение 6 месяцев у женщин с БВ указанный показатель составил 0,52 ($p < 0,05$), что говорит о наличии статистически значимой корреляционной связи умеренной тесноты, также были рассчитаны чувствительность и специфичность, которые составили 92,1 и 84,3% соответственно. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Прогностическая значимость отклонений результатов АТПМ ВС за пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении в прогнозировании развития бактериального вагиноза

	Коэффициент корреляции Спирмена	Чувствительность	Специфичность
Высокий риск развития БВ	0,32 (p<0,05)	86,2%	71,8%
Низкий риск развития БВ	0,52 (p<0,05)	92,1%	84,3%

Для выявления взаимосвязи между отклонением вагинальной pH от нормальной и диагностированным у этих пациенток БВ у женщин с высоким риском развития БВ в течение 6 месяцев наблюдения был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена, который составил 0,32 (p<0,05), что говорит о наличии статистически значимой корреляционной связи умеренной тесноты. Для метода АТПМ ВС были рассчитаны чувствительность и специфичность возникновения бактериального вагиноза у женщин с высоким риском развития БВ на протяжении полугода наблюдения при выявленном отклонении pH влагалища от нормы, которая составила 86,2 и 71,8% соответственно.

Полученные результаты позволяют использовать метод аппаратной топографической pH-метрии вагинальной среды в прогнозировании развития бактериального вагиноза методом сравнения значений индивидуальных ПК ВС пациенток после завершения лечебно-профилактических мероприятий по поводу рецидива заболевания, с ПК ВС при безрецидивном течении.

ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

При подготовке к III этапу исследования были отобраны женщины, страдающие рецидивирующим бактериальным вагинозом и получившие по этому поводу терапию, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». Те пациентки, у которых лечение было признано эффективным, а значения индивидуальных ПК ВС выходили за границы ПК ВС при безрецидивном течении, вошли в III этап исследования (136 человек).

Средний возраст пациенток составил $29,16 \pm 5,95$ лет. Высшее профессиональное образование имели 41,2% обследуемых, среднее специальное образование – 47,1% женщин (Рисунок 31).

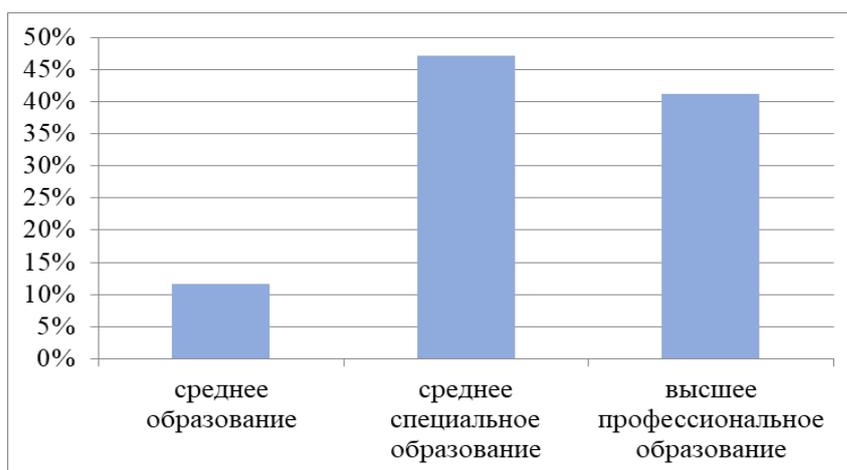


Рисунок 31 - Распределение женщин III этапа проводимого исследования в зависимости от полученного образования.

Средний возраст начала половой жизни у женщин на III этапе исследования составил $17,22 \pm 1,33$ лет (Рисунок 32), среднее количество половых партнеров за последний год составило $1,98 \pm 1,17$ человек, в браке состояло большинство женщин, включенных на III исследования – 60,3%.

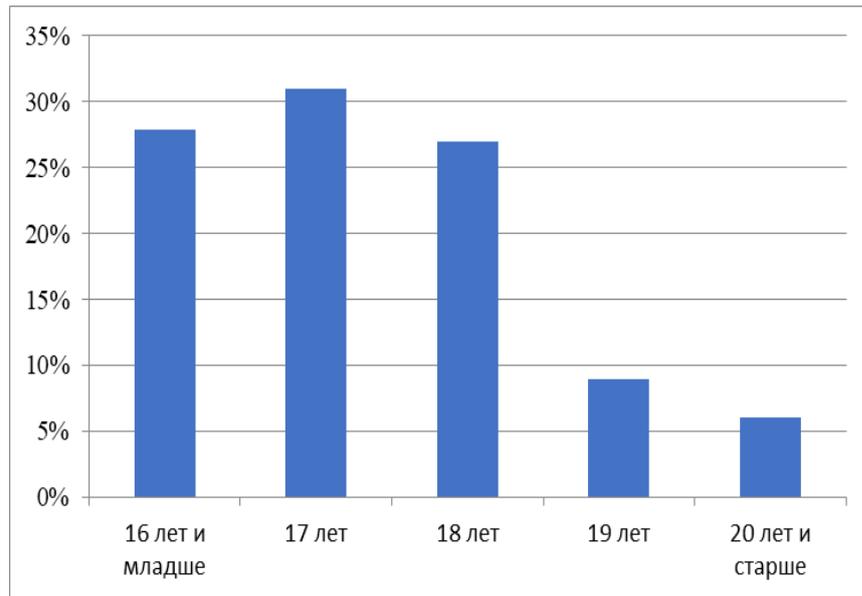


Рисунок 32 - Возраст начала половой жизни у пациенток III этапа исследования.

Среди методов контрацепции женщины, участвующие в III этапе исследования, отдавали предпочтение барьерному методу – 55,9%, комбинированным оральным контрацептивам – 22,1%, внутриматочной контрацепции – 7,4% женщин, 14,7% женщин практиковали прерванный половой акт. Данные представлены на рисунке 33.

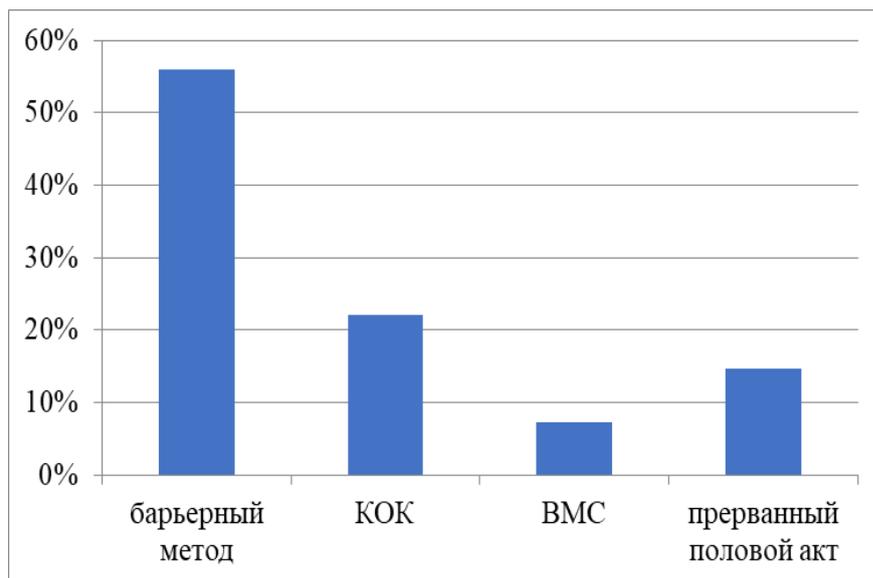


Рисунок 33 - Структура используемых методов контрацепции женщинами III этапа диссертационного исследования.

Анализ репродуктивного анамнеза выявил, что не имели беременностей в анамнезе 36 женщин (26,5%), по 1 беременности имелось у 30 женщин (22,1%), по две беременности – у 40 пациенток (29,4%), три беременности – у 20 (14,7%), по четыре и более беременности было у 10 женщин (7,3%), среднее количество беременностей у женщин III этапа составило $1,68 \pm 1,57$. В доношенном сроке родами через естественные родовые пути завершилось 39,7% беременностей, путем операции кесарева сечения – 16,9%, преждевременными родами – 4,2% беременностей (данные представлены на рисунке 34). Самопроизвольный выкидыш в анамнезе отмечали 19,3% женщин, 19,9% беременностей было прервано посредством медицинского аборта.

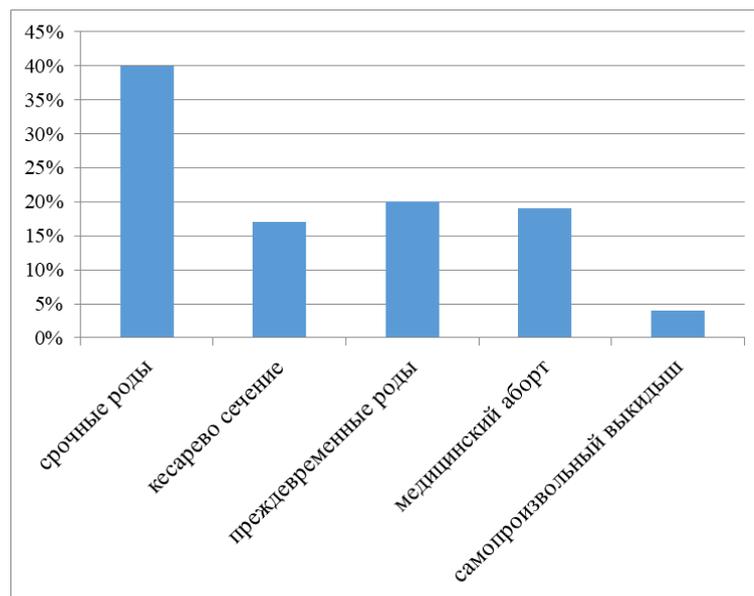


Рисунок 34 - Исходы беременностей у женщин III этапа исследования.

Структура экстрагенитальных заболеваний женщин III этапа исследования представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Структура экстрагенитальной заболеваемости женщин III этапа исследования

	Женщины III этапа исследования	
	Абс.	%
Детские инфекции	136	100
Заболевания дыхательной системы	24	17,6
Заболевания желудочно-кишечного тракта	48	35,3
Заболевания мочеполовой системы	24	17,6
Заболевания эндокринной системы	16	11,8
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8	5,9

Гинекологические заболевания в анамнезе имелись у 70,6% женщин и были представлены преимущественно воспалительными заболеваниями в виде вульвовагинита, хронического сальпингоофорита и цервицита. Миома матки имела у 22,2% женщин, эндометриоз – у 9,1% пациенток. Структура гинекологических заболеваний пациенток III этапа исследования представлена на рисунке 35.

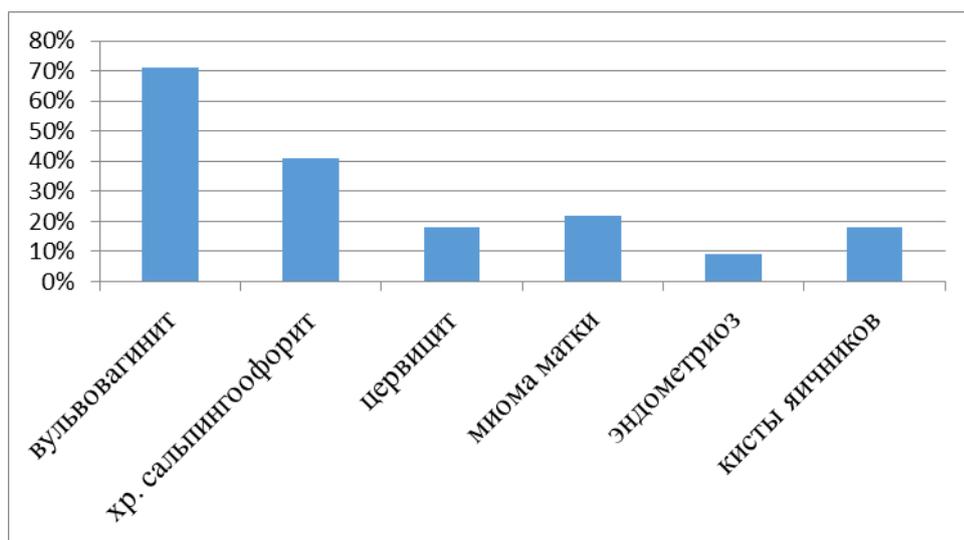


Рисунок 35 - Структура гинекологических заболеваний в анамнезе у пациенток III этапа исследования.

Жалоб пациентки на момент включения в исследование не предъявляли.

При объективном обследовании у всех пациенток наружные половые органы были развиты правильно, гиперемия и отек вульвы отсутствовали, патологические выделения из половых органов отсутствовали. Бимануальный осмотр выявил, что размеры матки были увеличены у 3,7% женщин, матка имела плотную консистенцию, болезненность при пальпации матки и придатков не отмечалась. Аминный тест во всех случаях был отрицательный.

При определении кислотности влагалища методом АТПМ ВС у женщин, отобранных на III этап исследования, было выявлено, что в точке рН-1 медиана кислотности влагалища составила 4,2 [4,1; 4,6], в точке рН-2 – 4,7 [4,6; 5,4], в точке рН-3 – 4,9 [4,9; 5,2], рН-4 – 5,0 [4,8; 5,5], рН-5 – 4,6 [4,3; 4,8], рН-6 – 4,2 [4,1; 4,4] (данные представлены на рисунке 36). У всех женщин данной группы регистрировалось отклонение значений индивидуальных ПК ВС за пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении.

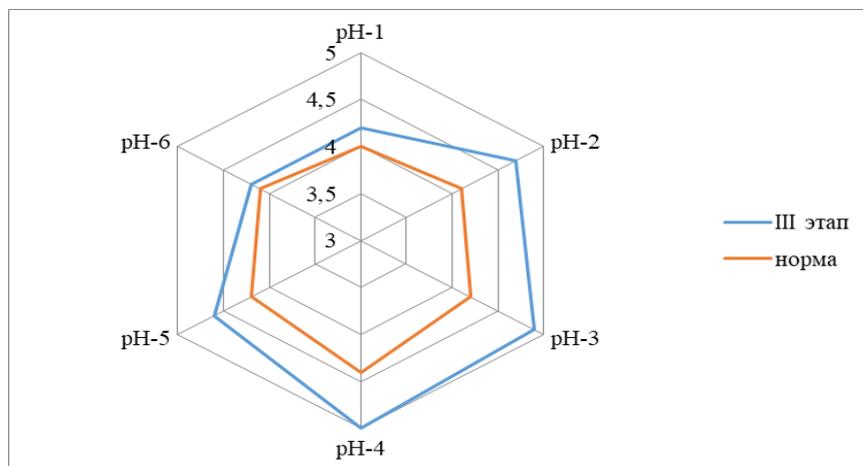


Рисунок 36 - Средние значения результатов АТПМ ВС женщин III этапа исследования в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении.

У большинства женщин, принявших участие в III этапе исследования, после эффективного лечения рецидива БВ при проведении АТПМ ВС было обнаружено повышение рН вагинальной среды только по 1 из осей в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении (Таблица 6), одновременно по 2 из осей регистрировалось

изменение рН в щелочную сторону у 25,0% женщин, по 4 из осей – у 16,2% пациенток, реже всего встречалось отклонение рН вагинальной среды в сторону повышения рН по 3 осям (13,2%).

Таблица 6 - Характер повышения рН вагинальной среды при АТПМ ВС у женщин с высоким риском развития рецидива БВ с данными ПК ВС при безрецидивном течении

Отклонение рН влагалища по 1 из осей		Отклонение рН влагалища по 2 из осей		Отклонение рН влагалища по 3 из осей		Отклонение рН влагалища по 4 из осей	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
62	45,6	34	25,0	18	13,2	22	16,2

Анализ частоты отклонения вагинальной рН в зависимости от топографии измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН влагалища в точке рН-4, реже всего – в точках рН-1, рН-6 (Рисунок 37).

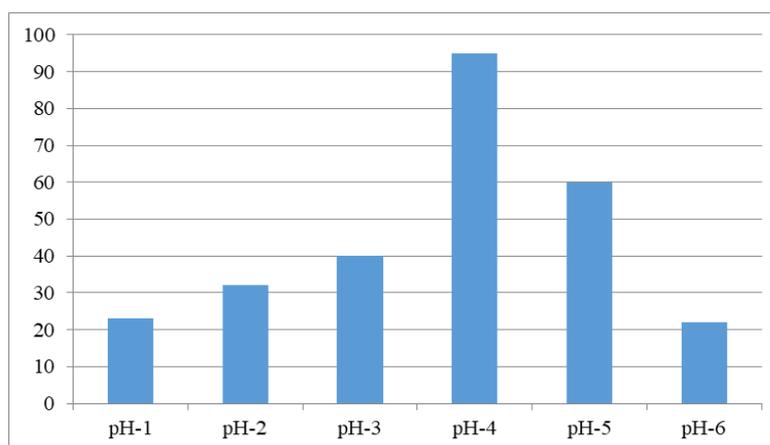


Рисунок 37 - Топография отклонения рН вагинальной среды, по данным АТПМ ВС, у женщин III этапа исследования после лечения рецидива БВ.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток III этапа исследования выявил наличие в мазках *Lactobacillus spp.* в умеренном количестве у 100% женщин, кокковая флора в умеренном количестве присутствовала у 57,4% пациенток, «ключевые» клетки в мазках не обнаружались ни у одной из женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 3,7% пациенток III этапа исследования после лечения рецидива БВ. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены ни у одной из женщин.

Используя метод простой рандомизации, все пациентки были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 70 женщин, где проводилась стандартная противорецидивная терапия, включающая применение вагинальных суппозиторий с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. В основную вошли 66 пациенток, которым противорецидивная терапия проводилась по следующей схеме:

- 1 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день после прекращения менструального кровотечения – препарат лактобактерий (*L. casei rhamnosus Doderleini*) – по 1 капсуле вагинально утром и вечером;
- 9 – 13 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Оставшиеся до окончания менструального цикла дни пациентка никакую профилактику не получала. В первый день после окончания менструального кровотечения следующего менструального цикла пациентке проводилась АТПМ ВС в шести точках. При наличии отклонения рН хотя бы по 1 из осей при построении индивидуальной ПК ВС в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении назначался повторный курс профилактики по указанной выше схеме до того момента, пока рН вагинальной среды пациентки по результатам АТПМ ВС в шести точках не приходил в соответствие с ПК ВС при безрецидивном течении.

Все пациентки, вошедшие в группы III этапа исследования, на протяжении 6 месяцев после завершения терапии подвергались ежемесячному контролю

состояния вагинального здоровья, для чего им проводился гинекологический осмотр, включающий осмотр в зеркалах, аминный тест, бимануальное вагинальное исследование, взятие материала для микроскопического исследования на флору, АТПМ ВС (Рисунок 38).



Рисунок 38 - Схема проведения III этапа исследования.

У 55 женщин (78,6%) контрольной группы сразу после завершения курса профилактических мероприятий на контрольном приеме было зафиксировано отклонение рН вагинальной среды от нормы хотя бы в 1 точке при проведении АТПМ ВС, при этом рецидив БВ наступил у 72,7% из них. Средние показатели измерения АТПМ ВС женщинам контрольной группы представлены на рисунке 39.

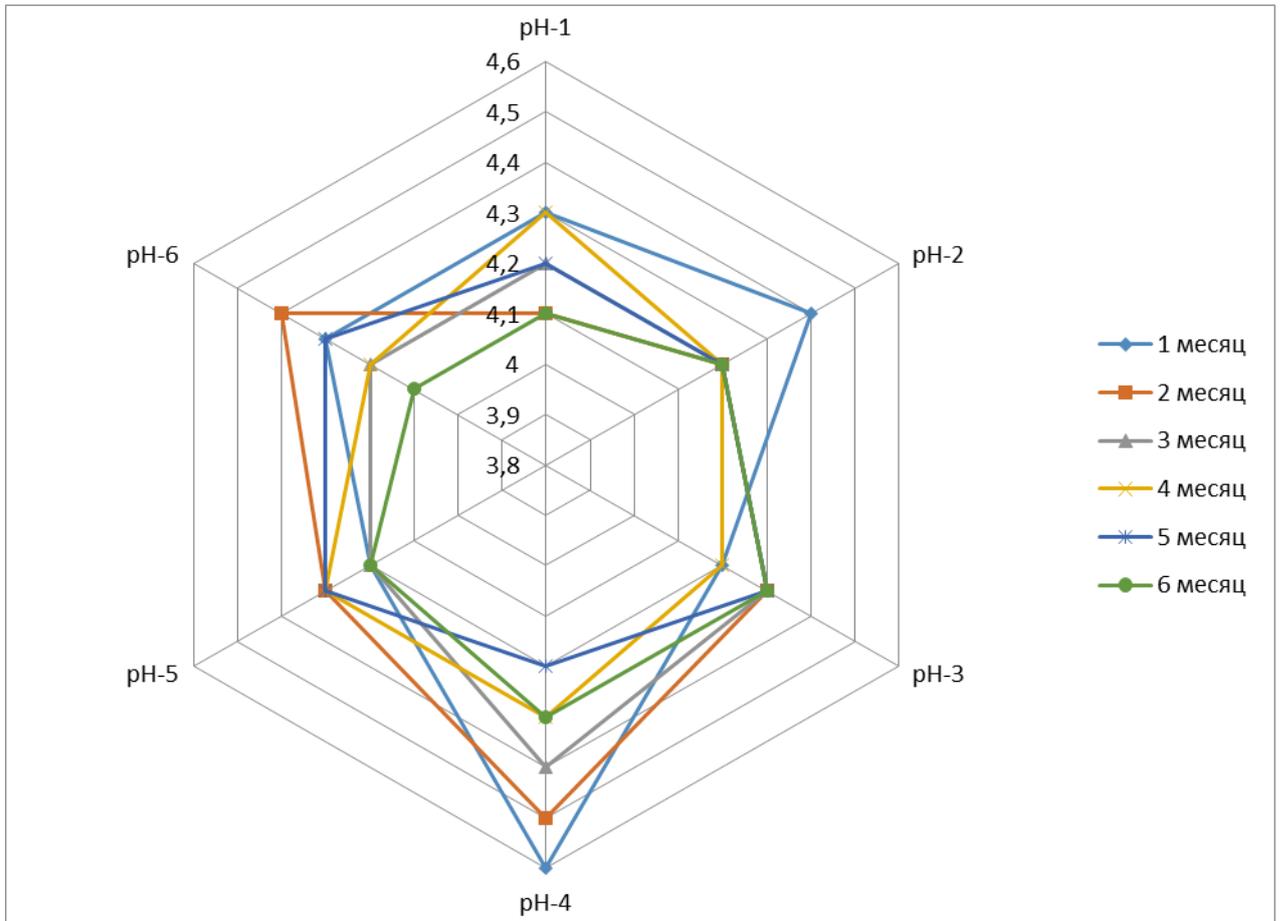


Рисунок 39 - Средние показатели АТПМ ВС женщин контрольной группы сравнения в течение 6 месяцев.

При проведении АТПМ ВС у женщин контрольной группы через 1 месяц не регистрировалось изменение рН по сравнению с ПК ВС при безрецидивном течении у 21,4% женщин, рецидив БВ среди них был выявлен у 6,7%. В большинстве случаев отмечалось отклонение рН вагинальной среды в сравнении с данными вагинальной рН-метрии при нормоценозе одновременно по 2 осям (28,6%). Самые высокие показатели частоты рецидивирования БВ были зарегистрированы у женщин, имевших отклонение рН вагинальной среды в сравнении с данными вагинальной рН-метрии при нормоценозе одновременно по 3 осям (77,8%) и по 4 осям (100%). Данные представлены на рисунке 40.

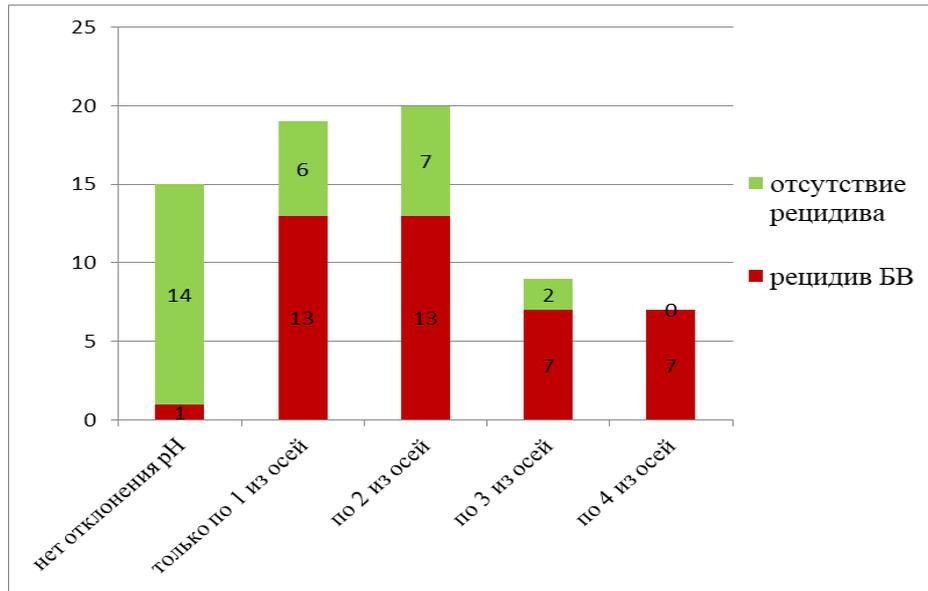


Рисунок 40 - Зависимость развития рецидива БВ от результатов АТПМ ВС у женщин контрольной группы III этапа исследования.

В контрольной группе в течение 6 месяцев наблюдения рецидив БВ был диагностирован у 38,6% (Рисунок 41). У женщин с рецидивом БВ в 80,0% случаев были подтверждены все 4 критерия Amsel; у 40,0% пациенток было подтверждено наличие «ключевых» клеток, положительного аминного теста и повышения влагалищной рН в заднем своде до значений $>4,5$.

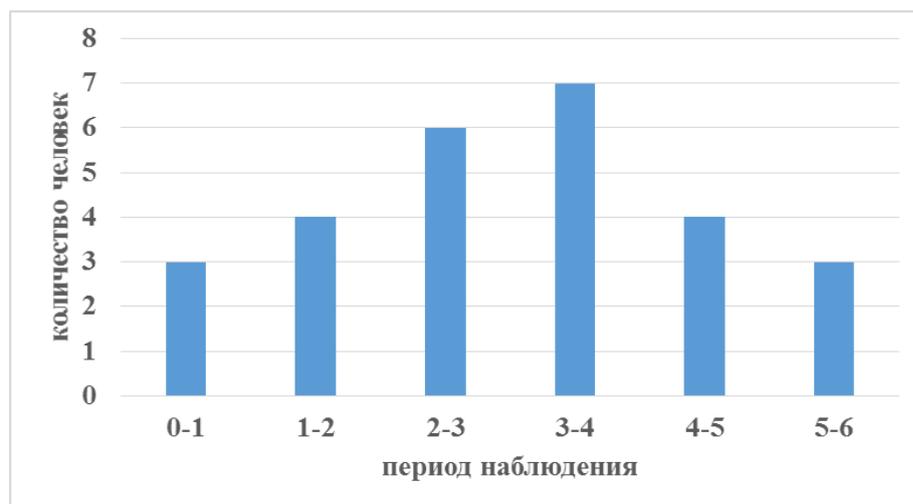


Рисунок 41 - Динамика заболеваемости бактериальным вагинозом у пациенток контрольной группы III этапа исследования.

Анализ частоты отклонения pH вагинальной среды у женщин контрольной группы при АТПМ ВС в зависимости от точки измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение pH вагинальной среды в точке pH-4, а реже всего – в точках pH-1, pH-6 (Рисунок 42).

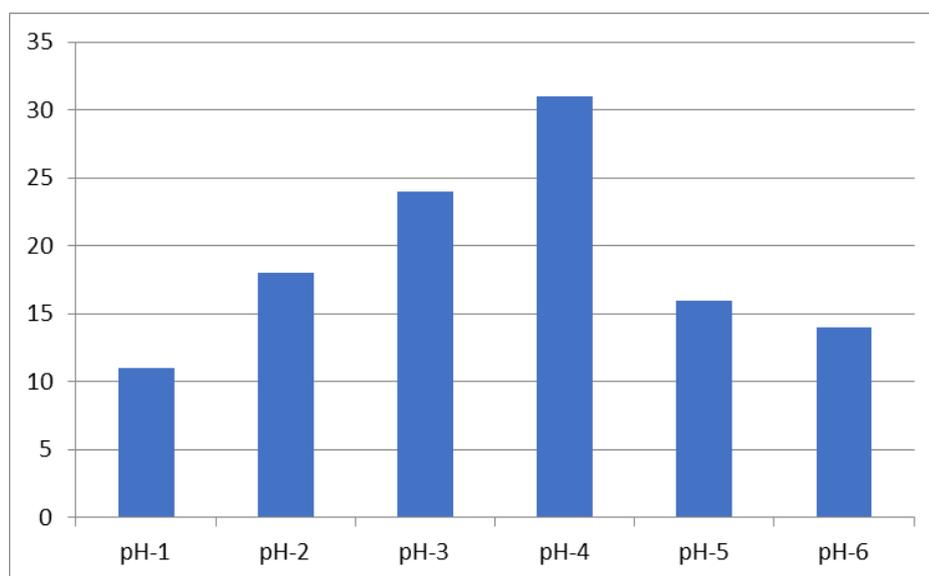


Рисунок 42 - Частота встречаемости отклонений результатов АТПМ ВС по шести точкам от ПК ВС при безрецидивном течении у женщин контрольной группы III этапа исследования.

У 5,7% контрольной группы во время мониторинга в течение полугода появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлен значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита. Эта часть обследуемых женщин была исключена из исследования. В соответствии с подтвержденным диагнозом назначалась этиотропная терапия.

Результаты проведения АТПМ ВС в шести точках у всех женщин основной группы III этапа при принятии решения о прекращении профилактики БВ соответствовали ПК ВС при безрецидивном течении. При этом после одного курса профилактической терапии индивидуальная карта pH-метрии влагалища

соответствовала карте рН-метрии влагалища при нормоценозе у 16 пациенток, второго курса – у 10, третьего – у 15, четвертого – у 11, пятого – у 7, шестого – у 5, седьмого – у 2 пациенток.

Таким образом, после завершения курса профилактических мероприятий у 100% женщин основной группы индивидуальная ПК ВС соответствовала ПК ВС при безрецидивном течении. Через 1 месяц после завершения профилактических мероприятий было установлено, что индивидуальные карты ПК ВС соответствовали ПК ВС при безрецидивном течении у 87,9% женщин, через 6 месяцев наблюдения – у 78,8%.

У 4 пациенток (у 6,1%) основной группы в течение полугода появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлены: значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. У всех женщин «ключевые клетки» отсутствовали. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита, назначено этиотропное лечение, данные пациентки были исключены из проводимого исследования.

У женщин в контрольной и основной группах с отклонением рН вагинальной среды как минимум по 1 из осей в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении, измеряемой методом АТПМ ВС, БВ рецидивировал достоверно чаще, чем у женщин, у которых рН вагинальной среды во всех точках находился в пределах границ ПК ВС при безрецидивном течении ($p < 0,05$). Рецидив БВ после противорецидивного лечения у женщин контрольной группы развивался достоверно чаще ($p = 0,00018$), по сравнению с женщинами основной группы III этапа исследования. Таким образом, профилактические мероприятия, включающие применение комплекса вагинальных пре- и пробиотиков под динамическим контролем значений рН влагалища, являются эффективным методом профилактики бактериального вагиноза у женщин группы риска развития рецидива заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для разработки методов диагностики и профилактики рецидивов бактериального вагиноза было проведено трёхэтапное исследование. Результатом I этапа исследования стало получение пространственной карты результатов АТПМ ВС в группе низкого риска по развитию ВС, названной «Пространственная карта рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения». На II этапе была проверена и подтверждена гипотеза, согласно которой те пациентки, у которых значения индивидуальных ПК ВС выходят за границы ПК ВС при безрецидивном течении, входят в группу высокого риска по развитию рецидива БВ.

На III этапе исследования главной целью стал поиск метода профилактики рецидива БВ. Для достижения этой цели были обследованы женщины с наличием БВ в анамнезе, каждой из которых проводилась стандартная или предложенная схема противорецидивной терапии. На протяжении полугода после лечения женщинам проводился ежемесячный гинекологический осмотр с проведением АТПМ ВС с целью выявления рецидива БВ или иных видов вагинального неблагополучия, далее ретроспективно была произведена оценка эффективности противорецидивной терапии.

На I этапе исследования было обследовано 422 женщины, получившие лечение по поводу рецидива БВ. После завершения лечебно-профилактических мероприятий женщины с рецидивом БВ находились под динамическим наблюдением, которое включало: гинекологический осмотр, оценку 4 критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени». Бактериальный вагиноз в течение первого месяца наблюдения был диагностирован у 48 женщин (10,8%), пик заболеваемости пришелся на первые три месяца наблюдения, суммарно рецидив заболевания развился у 127 женщин. По итогам 6-месячного наблюдения были сформированы две группы: I группа – 295 женщин, у которых

рецидив бактериального вагиноза не развился, II группа – 127 пациенток, у которых в течение 6 месяцев БВ развился.

При анализе медико-социальных характеристик пациенток I этапа исследования было установлено, что средний возраст пациенток без рецидива БВ был достоверно меньше, по сравнению с женщинами с рецидивом БВ. По уровню полученного образования и семейному статусу существенных различий между группами установлено не было.

Средний возраст начала половой жизни у женщин групп сравнения достоверно не отличался и составил в среднем $17,47 \pm 1,32$ года у женщин с рецидивом БВ и $18,12 \pm 1,7$ лет у пациенток без рецидива. У пациенток с рецидивом бактериального вагиноза половой дебют произошёл преимущественно в возрасте 16-17 лет, в то время как для пациенток без рецидива был характерен половой дебют в более старшем возрасте. В качестве основного метода контрацепции женщины с рецидивом БВ предпочитали прерванный половой акт, а женщины без рецидива БВ – барьерные методы контрацепции. Анализ акушерского анамнеза у женщин I этапа исследования выявил, что не имели беременность в анамнезе 29,9% женщин с рецидивом БВ и 86 пациенток (29,1%) – с отсутствием рецидива БВ. В анамнезе 1 беременность была у 16 женщин (12,6%) с рецидивом БВ и у 118 пациенток (40,0%) – без рецидива БВ. Две беременности в анамнезе указали 25 пациенток (19,7%) с рецидивом БВ и 59 человек (20,0%) – с его отсутствием, а 3 и более – 48 женщин (37,8%) с БВ и 32 пациентки (10,8%) – без рецидива БВ в течение полугода наблюдения. Среднее количество беременностей у женщин с наличием рецидива БВ составило $1,97 \pm 1,77$, у женщин без рецидива БВ – $1,13 \pm 1,14$ беременностей, что достоверно меньше ($p < 0,001$). Таким образом, наши результаты подтверждают роль БВ в развитии гинекологической патологии, осложнений беременности.

Предыдущие беременности у женщин, включенных в I этап исследования, имели различные исходы. У женщин, имевших рецидив БВ в течение полугода наблюдения, только 27,6% беременностей закончились срочными родами через естественные родовые пути, 15,7% пациенток были родоразрешены путем

операции кесарева сечения, 6,3% беременностей завершились преждевременными родами, 38,6% беременностей – искусственно прервано, 11,8% – завершились самопроизвольным выкидышем. Анализ исходов предыдущих беременностей женщин без рецидива БВ показал более высокий процент родоразрешения в доношенном сроке, по сравнению с женщинами противоположной группы – 56,3%, а также низкий процент прерывания беременности на ранних сроках: самопроизвольным выкидышем завершилось только 8,1% беременностей, преждевременными родами – 0,7%, оперативное родоразрешение произошло в 32,2% случаев. Изучение гинекологического анамнеза выявило более высокую распространённость воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с рецидивом БВ, аналогичная тенденция прослеживалась в отношении миомы матки и эндометриоза.

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии показал высокую частоту встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы у женщин с рецидивом бактериального вагиноза.

Основными жалобами женщин при развитии рецидива БВ стали обильные выделения из влагалища с неприятным запахом, бели, зуд в промежности, жжение и дискомфорт в области преддверия влагалища и промежности, диспареуния. У 42,3% пациенток была отмечена гиперемия наружных половых органов, отек вульвы был диагностирован у 21,5% женщин, гиперемия слизистых оболочек влагалища и шейки матки имели место у 24,2% женщин, отек – у 14,9% женщин данной группы. Патологические выделения с неприятным запахом присутствовали у всех женщин, также у всех женщин был положительным аминный тест, цвет выделений был серым или молочным, они имели преимущественно жидкую консистенцию. Указанные симптомы полностью отсутствовали у пациенток без развития рецидива бактериального вагиноза.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток с рецидивом БВ закономерно выявил умеренное количество грамвариабильной флоры, «ключевые» клетки в мазках обнаружались у 94,4% женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 9,6% пациенток. *Neisseria*

gonorrhoeae и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены. Исследование вагинального содержимого у женщин с рецидивом БВ методом количественного ПЦР в режиме «реального времени» показало степень колонизации в среднем $1,08 \pm 0,32 \times 10^7$ КОЕ/мл, при этом часто обнаруживались такие полимикробные ассоциации, как *Gardnerella vaginalis* + *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus curtisii* + *Ureaplasma*; *Gardnerella vaginalis* + *Mycoplasma*, *Atopobium vaginae* + *Megasphaera* + *Leptotrichia amnioni*, *Gardnerella vaginalis* + *Atopobium vaginae*. Аналогичное исследование у женщин, которые не имели рецидив БВ, продемонстрировало содержание лактобацилл более 80% и отсутствие патологических микробных ассоциаций.

При определении кислотности влагалища методом АТПМ ВС у женщин с подтверждённым рецидивом БВ регистрировалось увеличение вагинальной pH в точке pH-4 > 4,5, что говорит об изменении кислотности в щелочную сторону в заднем своде влагалища. В других точках значения были следующие: в точке pH-1 медиана кислотности влагалища составила 4,5 [4,4; 4,6], в точке pH-2 – 4,7 [4,6; 4,8], в точке pH-3 – 5,0 [4,9; 5,1], pH-4 – 5,4 [5,2; 5,6], pH-5 – 5,0 [4,9; 5,1], pH-6 – 4,7 [4,6; 4,8].

Из массива данных, полученных в результате определения кислотности влагалища методом АТПМ ВС, у женщин, среди которых в течение 6 месяцев наблюдения не было выявлено рецидива БВ, были выделены характеризующие центральную тенденцию данные – 25 и 75 перцентили значений результатов pH-метрии для всей выборки. Значения кислотности влагалища в точке pH-1 составило 3,8 [3,7; 4,0], в точке pH-2 – 3,9 [3,7; 4,1], в точке pH-3 – 4,0 [3,8; 4,2], pH-4 – 4,3 [4,0; 4,4], pH-5 – 4,1 [3,8; 4,2], pH-6 – 3,9 [3,6; 4,1] соответственно. В связи с тем, что отклонение pH влагалища в кислую сторону не приведет к развитию бактериального вагиноза, было решено построить ПК ВС при безрецидивном течении по 75 перцентилю ПК ВС у женщин с низким риском развития БВ. Полученную карту назвали «Пространственная карта pH-метрии вагинальной среды при безрецидивном течении». С указанной картой в дальнейшем сравнивались результаты индивидуальных ПК ВС пациенток,

принявших участие во II, III этапах клинического исследования. Было сделано предположение, что те пациентки, у которых значения индивидуальных ПК ВС выходят за границы ПК ВС при безрецидивном течении, входят в группу высокого риска по развитию рецидива БВ.

С целью проверки указанной гипотезы был проведен II этап исследования. После завершения лечебно-профилактических мероприятий 506 женщин с рецидивом БВ были подвергнуты обследованию, включавшему проведение АТПМ ВС. Те пациентки, индивидуальные ПК ВС которых находились в границах ПК ВС при безрецидивном течении, стратифицировались в группу низкого риска рецидива БВ - 433 человека, остальные были отнесены в группу высокого риска рецидива БВ – 73 женщины. Далее пациентки находились под динамическим наблюдением, которое включало: гинекологический осмотр, оценку 4 критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

Средний возраст пациенток с низким риском развития БВ составил $24,76 \pm 3,12$ лет и был достоверно меньше, чем у женщин с высоким риском развития БВ – $29,84 \pm 5,23$ лет ($p < 0,01$). По уровню полученного образования преобладали женщины с высшим профессиональным образованием. Большинство женщин II этапа исследования состояли в браке. Анализ репродуктивного анамнеза пациенток II этапа исследования показал, что средний возраст начала половой жизни у женщин с низким риском развития БВ составил $18,25 \pm 1,83$ лет, у женщин с высоким риском развития БВ – $17,34 \pm 1,61$ лет, что соответствует данным, полученным на I этапе исследования для женщин с развившимся в течение 6 месяцев после излечения БВ и женщин, сохранивших вагинальное благополучие. Только 44,0% женщин с высоким риском развития БВ использовали барьерный метод контрацепции, в то время как женщины с низким риском БВ прибегали к нему в 64,9% случаев. В целом это соответствует данным литературы, так как незащищённый половой контакт способствует развитию БВ [5, 9, 32]. Анализ акушерского анамнеза у женщин II этапа исследования выявил, что у

пациенток с высоким риском развития БВ выше частота встречаемости осложнённого течения беременности и родов, в частности, благоприятный исход желанной беременности они имели только в 38,7% случаев, в то время как у женщин с низким риском развития БВ аналогичный показатель составил 56,2%.

Гинекологический анамнез выявил высокую распространённость воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с высоким риском развития БВ – 68,5%, у женщин с низким риском развития БВ указанные заболевания в анамнезе имелись лишь в 24,0% случаев. Миома матки чаще обнаруживалась у женщин с высоким риском рецидива БВ – 8,2%, по сравнению с пациентками низкого риска развития (2,1%), эндометриоз – у 13,7 и 9,0% женщин соответственно.

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии показал высокую частоту встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Жалобы пациентки обеих групп сравнения не предъявляли.

При проведении АТПМ ВС у пациенток с высоким риском развития бактериального вагиноза средний уровень рН влагалища при первом обращении в точке рН-1 был равен 4,1 [4,0; 4,2], в точке рН-2 – 4,1 [4,0; 4,4], в точке рН-3 – 4,3 [4,1; 4,4], рН-4 – 4,7 [4,4; 4,8], рН-5 – 4,3 [4,2; 4,5], рН-6 – 4,1 [4,0; 4,3]. У большинства женщин (81,3%) группы высокого риска по развитию рецидива БВ на первичном приеме при проведении АТПМ ВС было обнаружено повышение вагинальной рН по 1 из осей в сравнении с индивидуальной ПК ВС при безрецидивном течении. Анализ частоты отклонения вагинальной рН в зависимости от топографии измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН влагалища в точке рН-4, реже всего – в точках рН-1, рН-6.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток с высоким и низким риском развития бактериального вагиноза выявил наличие в мазках *Lactobacillus spp.* в умеренном количестве у 100% женщин, кокковая флора в умеренном количестве присутствовала у 32,9% пациенток с высоким риском и у 12,0% пациенток с низким риском развития бактериального

вагиноза, «ключевые клетки» в мазках не обнаружались ни у одной из женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 9,6% пациенток с высоким риском бактериального вагиноза сравнения. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены ни у одной пациентки.

У пациенток группы низкого риска общая бактериальная масса соответствовала норме, в вагинальном содержимом у незначительного количества женщин (11,8%) присутствовали условно-патогенные микроорганизмы *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnioni*. Микробный пейзаж больных бактериальным вагинозом во многом соответствовал микробному пейзажу пациенток высокого риска развития бактериального вагиноза. Максимально часто встречались следующие микробные ассоциации: *Gardnerella vaginalis*+ *Mobiluncus curtisii* (16,8%), *Mobiluncus curtisii* + *Ureaplasma* (9,3%), *Gardnerella vaginalis*+ *Mycoplasma* (14,9%), *Atopobium vaginae* + *Megasphaera*+ *Leptotrichia amnion* (34,8%), *Gardnerella vaginalis* + *Atopobium vaginae* (18,9%).

В результате анализа количественного ПЦР вагинального содержимого в режиме «реального времени» у пациенток группы высокого риска по развитию БВ, имевших отклонения по одной и более осям по сравнению с ПК ВС при безрецидивном течении, было установлено, что у 41 пациентки (64,1%) в микробном пейзаже вагинальной микрофлоры не были обнаружены патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, а общая бактериальная масса была более 10^6 КОЕ.

В группе пациенток с высоким риском развития рецидива бактериального вагиноза в течение первого месяца бактериальный вагиноз был диагностирован у 18 пациенток (24,6%), пик заболеваемости пришелся на первые три месяца наблюдения. Таким образом, в течение 6 месяцев наблюдения у женщин высокой группы риска развития рецидива БВ был выявлен у 85,0% пациенток, тогда как у женщин низкого риска рецидива БВ данное заболевание проявило себя гораздо реже ($p < 0,005$) – только у 68 женщин (15,7%), и отличалось более поздним началом.

У женщин с диагностированным рецидивом БВ в 53,2% случаев были подтверждены все 4 критерия Amsel; у 29,4% пациенток было подтверждено наличие «ключевых клеток», положительного аминного теста и повышения влагалищной рН в заднем своде до значений $>4,5$; у 18,6% женщин присутствовали обильные выделения с неприятным запахом, «ключевые клетки» во влагалищном мазке и смещение рН в щелочную сторону в заднем своде влагалища. Тем пациенткам, у которых в течение 6 месяцев наблюдения развился бактериальный вагиноз, была назначена терапия, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин».

У 24,6% пациенток с высоким риском развития рецидива БВ и 9,5% пациенток с низким риском развития рецидива БВ были диагностированы специфические вагиниты, эта часть женщин была исключена из дальнейшего исследования.

При расчёте коэффициента корреляции Спирмена для установления связи между выявленным отклонением рН влагалища при АПТМ ВС от нормы и возникновением рецидива бактериального вагиноза в течение 6 месяцев у женщин с БВ указанный показатель составил 0,52 ($p < 0,05$), что говорит о наличии статистически значимой корреляционной связи умеренной тесноты, также была рассчитана чувствительность и специфичность, которая составила 92,1 и 84,3% соответственно.

Для выявления взаимосвязи между отклонением вагинальной рН от нормальной и диагностированным у этих пациенток БВ у женщин с высоким риском развития БВ в течение 6 месяцев наблюдения был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена, который составил 0,32 ($p < 0,05$), что говорит о наличии статистически значимой корреляционной связи умеренной тесноты. Для метода АПТМ ВС были рассчитаны чувствительность и специфичность возникновения бактериального вагиноза у женщин с высоким риском развития БВ на протяжении полугода наблюдения при выявленном отклонении рН влагалища от нормы, которые составили 86,2 и 71,8% соответственно.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что АТПМ ВС является информативным, доступным и экономичным методом оценки состояния вагинальной среды, позволяющим не только подтвердить имеющийся БВ, но и оценить риск развития данного заболевания в случаях отсутствия клинических проявлений. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования метода аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды в прогнозировании развития бактериального вагиноза методом сравнения значений индивидуальных ПК ВС пациенток после завершения лечебно-профилактических мероприятий по поводу рецидива заболевания, с ПК ВС при безрецидивном течении.

На III этапе исследования была проверена гипотеза о том, что качество проведения профилактических мероприятий у пациенток с рецидивом БВ можно оценить посредством аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды пациентки, при этом переход пациентки из группы высокого риска по развитию БВ в группу низкого риска может быть расценён как показание к завершению профилактических мероприятий. Поскольку высокие значения рН вагинальной среды являются показателями нарушения функции вагинальной микробиоты, было принято решение о проведении профилактики курсами, включающими назначение пре- и пробиотиков.

Те пациентки, у которых лечение было признано эффективным, а значения индивидуальных ПК ВС выходили за границы ПК ВС при безрецидивном течении, вошли в III этап исследования (136 человек). Основные медико-социальные характеристики, акушерский и гинекологический анамнез у пациенток, вошедших в III этап исследования, соответствовали группе пациенток высокого риска развития бактериального вагиноза II этапа исследования.

Жалоб пациентки на момент включения в исследование не предъявляли.

При объективном обследовании у всех пациенток наружные половые органы были развиты правильно, гиперемия и отек вульвы отсутствовали, патологические выделения из половых органов отсутствовали. Бимануальный осмотр выявил, что размеры матки были увеличены у 3,7% женщин, матка имела

плотную консистенцию, болезненность при пальпации матки и придатков не отмечалась. Аминный тест во всех случаях был отрицательный.

При определении кислотности влагалища методом АТПМ ВС у женщин, отобранных на III этап исследования, было выявлено, что в точке рН-1 медиана кислотности влагалища составила 4,2 [4,1; 4,6], в точке рН-2 – 4,7 [4,6; 5,4], в точке рН-3 – 4,9 [4,9; 5,2], рН-4 – 5,0 [4,8; 5,5], рН-5 – 4,6 [4,3; 4,8], рН-6 – 4,2 [4,1; 4,4]. У всех женщин данной группы регистрировалось отклонение значений индивидуальных ПК ВС за пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении.

У большинства женщин, принявших участие в III этапе исследования, после эффективного лечения рецидива БВ при проведении АТПМ ВС было обнаружено повышение рН вагинальной среды только по 1 из осей в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении, одновременно по 2 из осей регистрировалось изменение рН в щелочную сторону у 25,0% женщин, по 4 из осей – у 16,2% пациенток, реже всего встречалось отклонение рН вагинальной среды в сторону повышения рН по 3 осям (13,2%).

Анализ частоты отклонения вагинальной рН в зависимости от топографии измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН влагалища в точке рН-4, реже всего – в точках рН-1, рН-6.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток III этапа исследования выявил наличие в мазках *Lactobacillus spp.* в умеренном количестве у 100% женщин, кокковая флора в умеренном количестве присутствовала у 57,4% пациенток, «ключевые» клетки в мазках не обнаружили ни у одной из женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 3,7% пациенток III этапа исследования после лечения рецидива БВ. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены ни у одной из женщин.

Используя метод простой рандомизации, все пациентки были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 70 женщин, где проводилась стандартная противорецидивная терапия, включающая применение вагинальных суппозиторий с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6

месяцев. В основную вошли 66 пациенток, которым противорецидивная терапия проводилась по следующей схеме:

- 1 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день после прекращения менструального кровотечения – препарат лактобактерий (*L. casei rhamnosus Doderleini*) – по 1 капсуле вагинально утром и вечером;
- 9 – 13 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Оставшиеся до окончания менструального цикла дни пациентка никакой профилактики не получала. В первый день после окончания менструального кровотечения следующего менструального цикла пациентке проводилась АТПМ ВС в шести точках. При наличии отклонения рН хотя бы по 1 из осей при построении индивидуальной ПК ВС в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении назначался повторный курс профилактики по указанной выше схеме до того момента, пока рН вагинальной среды пациентки по результатам АТПМ ВС в шести точках не приходил в соответствие с ПК ВС при безрецидивном течении.

Все пациентки, вошедшие в группы III этапа исследования, на протяжении 6 месяцев после завершения терапии подвергались ежемесячному контролю состояния вагинального здоровья, для чего им проводился гинекологический осмотр, включающий осмотр в зеркалах, аминный тест, бимануальное вагинальное исследование, взятие материала для микроскопического исследования на флору, АТПМ ВС.

У 55 женщин (78,6%) контрольной группы сразу после завершения курса профилактических мероприятий на контрольном приеме было зафиксировано отклонение рН вагинальной среды от нормы хотя бы в 1 точке при проведении АТПМ ВС, при этом рецидив БВ наступил у 72,7% из них.

При проведении АТПМ ВС у женщин контрольной группы через месяц не регистрировалось изменение рН, по сравнению с ПК ВС при безрецидивном течении у 21,4% женщин, рецидив БВ среди них был выявлен у 6,7%. В

большинстве случаев отмечалось отклонение рН вагинальной среды в сравнении с данными вагинальной рН-метрии при нормоценозе одновременно по 2 осям (28,6%). Самые высокие показатели частоты рецидивирования БВ были зарегистрированы у женщин, имевших отклонение рН вагинальной среды в сравнении с данными вагинальной рН-метрии при нормоценозе одновременно по 3 (77,8%) и по 4 осям (100%).

В контрольной группе в течение 6 месяцев наблюдения рецидив БВ был диагностирован у 38,6%. У женщин с рецидивом БВ в 80,0% случаев были подтверждены все 4 критерия Amsel; у 40,0% пациенток было подтверждено наличие «ключевых клеток», положительного аминного теста и повышения влагалищной рН в заднем своде до значений $>4,5$.

Анализ частоты отклонения рН вагинальной среды у женщин контрольной группы при АТПМ ВС в зависимости от точки измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН вагинальной среды в точке рН-4, а реже всего – в точках рН-1, рН-6.

У 5,7% контрольной группы во время мониторинга в течение полугода появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлены: значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита. Эта часть обследуемых женщин была исключена из исследования. В соответствии с подтвержденным диагнозом назначалась этиотропная терапия.

Результаты проведения АТПМ ВС в шести точках у всех женщин основной группы III этапа при принятии решения о прекращении профилактики БВ соответствовали ПК ВС при безрецидивном течении. При этом после одного курса профилактической терапии индивидуальная карта рН-метрии влагалища соответствовала карте рН-метрии влагалища при безрецидивном течении у 16 пациенток, второго курса – у 10, третьего – у 15, четвертого – у 11, пятого – у 7, шестого – у 5, седьмого – у 2 пациенток.

Таким образом, после завершения курса профилактических мероприятий у 100% женщин основной группы индивидуальная ПК ВС соответствовала ПК ВС при безрецидивном течении. Через месяц после завершения профилактических мероприятий было установлено, что индивидуальные карты ПК ВС соответствовали ПК ВС при безрецидивном течении у 87,9% женщин, через 6 месяцев наблюдения – у 78,8%.

У 4 пациенток (у 6,1%) основной группы в течение полугода появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлены: значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. У всех женщин «ключевые» клетки отсутствовали. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита, назначено этиотропное лечение, данные пациентки были исключены из проводимого исследования.

У женщин в контрольной и основной группах с отклонением pH вагинальной среды как минимум по 1 из осей в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении, измеряемой методом АТММ ВС, БВ рецидивировал достоверно чаще, чем у женщин, у которых pH вагинальной среды во всех точках находился в пределах границ ПК ВС при безрецидивном течении ($p < 0,05$). Рецидив БВ после противорецидивного лечения у женщин контрольной группы развивался достоверно чаще ($p = 0,00018$), по сравнению с женщинами основной группы III этапа исследования. Таким образом, профилактические мероприятия, включающие применение комплекса вагинальных пре- и пробиотиков под контролем значений pH влагалища, являются эффективным методом профилактики бактериального вагиноза у женщин группы риска развития рецидива заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Применение аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды позволяет оценить состояние микробиоты влагалища.

2. Отклонение индивидуальных значений рН влагалища пациентки, завершившей курс терапии по поводу бактериального вагиноза, за пределы границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения, является независимым фактором риска развития рецидива бактериального вагиноза.

3. Восстановление индивидуальных значений рН вагинальной среды пациентки в пределах границ значений пространственной карты рН при безрецидивном течении с применением схемы циклической терапии, включающей сочетание пре- и пробиотиков, является эффективным методом профилактики рецидивов бактериального вагиноза.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. Пациенткам, проходящим профилактический медицинский осмотр, рекомендовано обследование с применением аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды (АТПМ ВС).

2. Для эффективного своевременного обследования пациенток с клиническими признаками вагинального неблагополучия рекомендовано применение метода АТПМ ВС.

3. Женщины, у которых построенная индивидуальная пространственная карта рН вагинальной среды выходит за пределы границы пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения, должны быть отнесены в группу риска по развитию бактериального вагиноза.

4. В группах риска по развитию бактериального вагиноза необходимо применять циклическую профилактическую терапию при динамическом контроле АТПМ ВС до полного восстановления всех показателей пространственной карты рН вагинальной среды по всем точкам. Схема профилактической терапии:

- 1 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день – препарат лактобактерий – по 1 капсуле вагинально утром и вечером;
- 9 – 13 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

5. Проведение аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды рекомендовано всем пациенткам с наличием факторов риска и рецидивирующей формой бактериального вагиноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ – аэробный вагинит

АГМ-МП – ацидометр микропроцессорный

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АТПМ ВС – аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды

БВ – бактериальный вагиноз

ВМС – внутриматочная система

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

КОЕ – колониеобразующая единица

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

МКБ – мочекаменная болезнь

ОБМ – общая бактериальная масса

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ПК ВС – пространственная карта рН вагинальной среды

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова, Е.И. Оптимизация комплексной терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Е.И. Абашова, М.А. Шалина, М.И. Ярмолинская // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 11. – С. 134-140.
2. Балан, В.Е. Рецидивирующий бактериальный вагиноз - возможность увеличения продолжительности ремиссии / В.Е. Балан, Е.В.Тихомирова, В.В. Овчинникова // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 1. – С. 83-88.
3. Биопленки при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, И.О. Макаров, М.А. Гомберг [и др.] // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 34-36.
4. Бобрицкая, В.В. Оптимизация терапии бактериального вагиноза с учетом концепции бактериальной пленки / В.В. Бобрицкая // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2015. – № 3 (39). – С. 131-136.
5. Бондаренко, К.Р. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции / К.Р. Бондаренко, Л.А. Озолия, В.М. Бондаренко // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 8. – С. 127-132.
6. Буданов, П.В. Двухкомпонентная, трижды эффективная. Двухкомпонентное лечение бактериального вагиноза суппозиториями на ПЭО-основе: клинические перспективы / П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. - 2015. - Т. 28, № 3. - С. 62-70.
7. Буданов, П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм / П.В. Буданов, А.Г. Асланов, З.М. Мусаев, Е.Э. Гилядова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 72-78.
8. Буянова, С.Н. Гнойно-септические осложнения после гинекологических операций / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 1, № 3 (300). – С. 20-25.

9. Буянова, С.Н. Профилактика и лечение бактериального вагиноза после антибиотикотерапии в оперативной гинекологии / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5. – С. 82-84.
10. Видовое разнообразие микрофлоры в пробах из урогенитального тракта пациенток крупной сетевой лаборатории и его зависимость от содержания лактобактерий / Н.В. Фоменко, Ю.В. Хворостова, О.А. Игнатьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 59-64.
11. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет / О.В. Бурменская, Г.Р. Байрамова, О.С. Непша [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 41-45.
12. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных / А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 72-79.
13. Воронова, Ю.В. Дисбиоз влагалища: современные аспекты диагностики и лечения / Ю.В. Воронова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 35-40.
14. Гаспарян, А.А. Особенности биоценоза влагалища у женщин, страдающих коллагенозами / А.А. Гаспарян, Е.А. Соснова, Л.В. Тумбинская // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 4. – С. 32-33.
15. Гаспарян, С.А. Современные подходы к медикаментозной терапии сочетанных заболеваний матки / С.А. Гаспарян, О.А. Сафонова, М.И. Нальгиева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 150-154.
16. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
17. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 384 с.

18. Кира, Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища / Е.Ф. Кира // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 5. – С. 32-38.
19. Кира, Е.Ф. Роль рН-метрии в диагностике вагинальных инфекций / Е.Ф. Кира, К.Е. Семенова, А.М. Маркарян // *Гинекология*. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 9-13.
20. 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.
21. Краснопольский, В.И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 82-85.
22. Кремлёва, Е.А. Индивидуальный подбор пробиотика для эффективной интравагинальной пробиотической терапии / Е.А. Кремлёва, О.Д. Константинова // *Лечение и профилактика*. – 2013. – № 2 (6). – С. 32-35.
23. Ледина, А.В. Состояние микробиоценоза влагалища, бактериальный вагиноз и возможности его лечения / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская // *Consilium Medicum*. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 48-34.
24. Линник, А.П. Иммунологическая характеристика различных клинических вариантов невынашивания беременности: патогенетические и компенсаторно-приспособительные аспекты / А.П. Линник, О.В. Москалец, С.Н. Буянова // *Актуальная биотехнология*. – 2014. – № 3 (10). – С. 59-63.
25. Липова, Е.В. Бактериальный вагиноз как дисбиотический синдром: пути решения проблемы / Е.В. Липова, А.Б. Яковлев, А.И. Пахомова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 1 (11). – С. 59-67.
26. Мавзютов, А.Р. Об унификации лабораторных критериев дифференцировки бактериальных вагинозов / А.Р. Мавзютов, А.В. Цветкова, Л.А. Нуретдинова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 41-45.

27. Мазуркевич, М.В. Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища / М.В. Мазуркевич, Т.А. Фирсова, М.В. Духанина // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 14-17.
28. Майоров, М.В. Бактериальный вагиноз: практические аспекты этиологии, диагностики и лечения / М.В. Майоров, С.И. Жученко, О.Л. Черняк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 2 (76). – С. 55-61.
29. Макаров, И.О. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы / И.О. Макаров, М.А. Гомберг, Е.И. Боровкова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 20-24.
30. Медико-социальные проблемы преждевременных родов у девочек подростков / В.А. Кулавский, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский, Э.А. Зиганшина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 3. – С. 47-50.
31. Микробиоценоз генитального тракта женщины / Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Ибрагимова, Ж.А. Мандрыкина, Л.Г. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 80 с.
32. Микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста при бактериальном вагинозе - соответствие критериям amsel / В.В. Назарова, К.В. Шалепо, Ю.Н. Менухова, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 1. – С. 48-53.
33. Мониторинг нормоценоза и терапия дисбиоза влагалища / П.В. Буданов, А.А.Чурганова, З.М. Мусаев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 57-62
34. Озолия, Л.А. Патогенетическая терапия бактериального вагиноза - приоритеты и акценты / Л.А. Озолия, К.Р. Бондаренко, И.А. Лапина // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 64-67.
35. Применение иммуномодулирующей терапии у женщин репродуктивного возраста для реабилитации после органосохраняющей операции / Н.В. Юдина, С.Н. Буянова, С.А. Гукасян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 58-62.

36. Припутневич, Т.В. Использование современных лабораторных технологий в видовой идентификации лактобактерий при оценке состояния микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста / Т.В. Припутневич, А.Р. Мелкумян, А.С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 1. – С. 76-80.
37. Реабилитация женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности / А.Г. Ящук, Л.А. Даутова, Е.М. Попова [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 75-81.
38. Результаты оперативной активности в современном акушерстве / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, № 2. – С. 53-58.
39. Репродуктивное поведение студенческой молодежи города Уфы / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И.Б. Фаткуллина [и др.] // *Практическая медицина*. – 2017. – № 7 (108). – С. 131-133.
40. Роль доминантной микрофлоры в механизмах защиты вагинального биотопа женщин / О.В. Бухарин, Е.А. Кремлева, А.В. Сгибнев [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2013. - № 6. С. 100-104.
41. Сгибнев, А.В. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры / А.В. Сгибнев, Е.А. Кремлева // *Акушерство и гинекология*. - 2017. - № 3. - С. 108-114.
42. Серов, В.Н. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации* / В.Н. Серов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
43. Серов, В.Н. *Гинекологическая эндокринология* / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.
44. Современная догоспитальная диагностика недержания мочи у женщин репродуктивного возраста / А.Г. Ящук, А.А. Казихинуров, И.И. Мусин [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 145-148.
45. 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.

46. Сравнительная характеристика микрофлоры полости матки и небных миндалин у пациенток с персистирующим эндометритом / Т.М. Мотовилова, Г.О. Гречканев, Т.С. Качалина [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4 (39). – С. 105-107

47. Стрижаков, А.Н. Как выманить бактерии из биоплёнки? / А.Н. Стрижаков, П.В. Буданов, Т.С. Рябинкина // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 5 (28). – С. 124-128.

48. Структурно-морфологические изменения соединительной ткани слизистой оболочки влагалища и кожи промежности у женщин со стрессовой формой недержания мочи / В.Н. Павлов, А.Г. Ящук, А.А. Казихинуров [и др.] // Урология. – 2017. – № 5. – С. 15-20.

49. Тихомиров, А.Л. Эффективная локальная терапия вагинальных белей / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2015. – №4. – С. 54-55.

50. Уварова, Е.В. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у детей и неменструирующих подростков / Е.В. Уварова, А.В. Казакова, А.О. Овчинникова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 5. – С. 39-44.

51. Хамошина, М.Б. Репродуктивное здоровье подростков и молодежи: демографический потенциал России / М.Б. Хамошина, О.А. Пустотина, О.Д. Руднева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2013. – № 2. – С. 72.

52. Хрянин, А.А. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Медицинский совет. – 2014. – № 17. – С. 128-133.

53. Шалепо, К.В. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии / К.В. Шалепо, Т.Г. Михайленко, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 4. – С. 65-75.

54. Эффективная борьба с патогенными биопленками: восстановление нормоценоза влагалища / П.В. Буданов, З.М. Мусаев, А.Г. Асланов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 72-78.
55. Ящук, А.Г. Акушерские аспекты недержания мочи у женщин в репродуктивном периоде / А.Г. Ящук, И.И. Мусин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 69-72.
56. A comparison of colorimetric assessment of vaginal pH with nugen score for the detection of bacterial vaginosis / M.K. Hoffman, M.B. Bellad, U.S. Charantimath [et al.] // Infect. Dis. Obstetr. Gynecol. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1040984. doi: 10.1155/2017/1040984.
57. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics / M.S. Donia, P. Cimermancic, C.J. Schulze [et al.] // Cell. – 2014. – Vol. 158, № 6. – P. 1402–14. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
58. Accuracy and trust of self-testing for bacterial vaginosis / J.S. Huppert, E.A. Hesse, M.C. Bernard [et al.] // J. Adolesc. Health. – 2013. – Vol. 51, № 4. – P. 400-405. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.01.017.
59. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis / J. Amaya-Guio, D.A. Viveros-Carreno, E.M. Sierra-Barrios, M.Y. Martinez-Velasquez // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – CD011701. doi: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.
60. Alcaide, M.L. Vaginal cleansing practices in HIV infected Zambian women / M.L. Alcaide // AIDS Behav. – 2013. – № 15. – P. 872-878. doi: 10.1007/s10461-011-0083-z.
61. Alcaide, M.L. A cross-sectional study of bacterial vaginosis, intravaginal practices and HIV genital shedding; implications for HIV transmission and women's health / M.L. Alcaide // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5. – P. 320-25. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009036.

62. Antibiotic-tolerant *Staphylococcus aureus* Biofilm Persists on Arthroplasty Materials / K.L. Urish, P.W. DeMuth, B.W. Kwan [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2016. – Vol. 474, № 7. – P. 1649–1656.
63. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review / H. Verstraelen, R. Verhelst, K. Roelens, M. Temmerman // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – № 12. – P. 148. doi: 10.1186/1471-2334-12-148.
64. Association between statin use, the vaginal microbiome, and *Gardnerella vaginalis* vaginolysin-mediated cytotoxicity / A. Abdelmaksoud, P. Girerd, E. Garcia [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0183765. doi: 10.1371/journal.pone.0183765.
65. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: is there an association or is co-existence incidental? / P. Sodhani, S. Gupta, R. Gupta, R. Mehrotra // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1289-1292.
66. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions / D. Machado, J. Castro, A. Palmeira-de-Oliveira [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1528.
67. Bacterial vaginosis current diagnosis & treatment: Obstetrics & Gynecology / A.H. Decherney, L. Nathan, N. Laufer, A.S. Roman. - 11th ed. - McGraw-Hill, 2013. – 398 p.
68. Bacterial vaginosis, human papilloma virus and herpes viridae do not predict vaginal HIV RNA shedding in women living with HIV in Denmark / M. Wessman, K. Thorsteinsson, J.S. Jensen [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 376. doi: 10.1186/s12879-017-2477-7.
69. Bhargava, P. Boosting bacterial metabolism to combat antibiotic resistance / P. Bhargava, J.J. Collins // *Cell Metab.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 154-55.
70. Biofilm inhibition activity of traditional medicinal plants from Northwestern Argentina against native pathogen and environmental microorganisms / C.M. Romero, C.G. Vivacqua, M.B. Abdulhamid [et al.] // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2016. – Vol. 49, № 6. – P. 703-712. doi: 10.1590/0037-8682-0452-2016.

71. Bradshaw, C.S. Current treatment of bacterial vaginosis - limitations and need for innovation / C.S. Bradshaw, J.D. Sobel // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, № S1. – P. S14-20.
72. Centers for disease control and prevention. diseases characterized by vaginal discharge. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2015. – Vol. 64, (RR-3). – P. 1-140.
73. Characterisation of probiotic properties in human vaginal lactobacilli strains / P. Hütt, E. Lapp, J. Štšepetova [et al.] // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2016. – Vol. 27. – P. 30484. doi: 10.3402/mehd.v27.30484.
74. Comparison of clinical and gram stain diagnosis methods of bacterial vaginosis among pregnant women in Ethiopia / Z. Mengistie, Y. Woldeamanuel, D. Asrat, M. Yigeremu // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7, № 12. – P. 2701-2703. doi: 10.7860/JCDR/2013/5872.3736.
75. Comparison of the effect of vaginal Zataria multiflora cream and oral metronidazole pill on results of treatments for vaginal infections including trichomoniasis and bacterial vaginosis in women of reproductive age / K. Abdali, L. Jahed, S. Amooee [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 683640. doi: 10.1155/2015/683640.
76. Cost-benefit analysis of antibiofilm microbiological techniques for peri-prosthetic joint infection diagnosis / C.L. Romanò, M.T. Trentinaglia, E. De Vecchi [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 154. doi: 10.1186/s12879-018-3050-8.
77. Developing selective media for quantification of multispecies biofilms following antibiotic treatment / E. Vandeplassche, T. Coenye, A. Crabbé [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0187540. doi: 10.1371/journal.pone.0187540.
78. Diagnostic accuracy of quantitative real-time PCR assay versus clinical and Gram stain identification of BV / J.P. Menard, C. Mazouni, F. Fenollar [et al.] // *J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 29, № 12. – P. 1547–1552. doi: 10.1007/s10096-010-1039-3.

79. Diagnostic value of amsel's clinical criteria for diagnosis of bacterial vaginosis / F. Mohammadzadeh, M. Dolatian, M. Jorjani, H.A. Majd // *Glob. J. Health Sci.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 8-14. doi:10.5539/gjhs.v7n3p8.
80. Dickey, L.J. Guidelines for the treatment of bacterial vaginosis: focus on tinidazole / L.J. Dickey, M.D. Nailor, J.D. Sobel // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2009. – № 5. – P. 485-489.
81. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry / J.M. Fettweis, J.P. Brooks, M.G. Serrano [et al.] // *Microbiology.* – 2014. – № 160. – P. 2272-2282. doi: 10.1099/mic.0.081034-0.
82. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli / A. McMillan, M. Dell, M.P. Zellar [et al.] // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2011. – Vol. 86, № 1. – P. 58-64.
83. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth / M.J. Stout, Y. Zhou, K.M. Wylie [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 3. – P. 356.e1-356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.
84. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review / A. Homayouni, P. Bastani, S. Ziyadi [et al.] // *J. Low Genit. Tract. Dis.* – 2015. – Vol. 18. – P. 1. doi: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
85. Efficacy and tolerability of fitostimoline (vaginal cream, ovules, and vaginal washing) and of benzydamine hydrochloride (tantum rosa vaginal cream and vaginal washing) in the topical treatment of symptoms of bacterial vaginosis / F. Boselli, E. Petrella, A. Campedelli [et al.] // *ISRN Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 183403. doi: 10.5402/2012/183403.
86. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence / J.M. Bohbot, E. Daraï, F. Bretelle [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 47, № 2. – P. 81-86. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.11.005.
87. Evaluation of the vaginal flora in pregnant women receiving opioid maintenance therapy: a matched case-control study / A. Farr, H. Kiss, M. Hagmann [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 6, № 11. – P. 206. doi: 10.1186/s12884-016-1003-z.

88. Evaluation of the vaginal flora in pregnant women receiving opioid maintenance therapy: a matched case-control study / D.J.Alcendor, B.A. Ramalaxmi, E. Swetha [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76, № 2. – P. 99-107. doi: 10.1111/aji.12497.
89. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya / J. Schellenberg, T. Paramel, G.N. Withana [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0146510. doi: 10.1371/journal.pone.0146510.
90. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model / P. Alves, J. Castro, C. Sousa [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 210. – P. 593–596. doi: 10.1093/infdis/jiu131.
91. Haltas, H. To determine of the prevalence of bacterial vaginosis, candida, mixed infections (bacterial vaginosis and candida), trichomonasvaginalis, actinomyces in Turkish women from Ankara, Turkey / H. Haltas, R. Bayrak, S. Yenidunya // *Ginekol. Polska.* – 2012. – Vol. 83, № 10. – P. 744–748.
92. Herring, M.S. In non-pregnant patients over the age of 18 with symptomatic bacterial vaginosis, does the addition of oral or vaginal probiotics compared to standard antibiotic use alone, decrease time to recurrence? / M.S. Herring, J.D. Hodgden // *J. Oklahoma State Med. Assoc.* – 2016. – Vol. 109, № 10. – P. 485-486.
93. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): a prospective cohort study / T. Paramel Jayaprakash, E.C. Wagner, J. van Schalkwyk [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 18, № 11. – P.e0166794. doi: 10.1371/journal.pone.0166794.
94. Huang, H. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials / H. Huang, L. Song, W. Zhao // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289, № 6. – P. 1225-34.
95. Hydrogen peroxide production by lactobacilli promotes epithelial restitution during colitis / A.K. Singh, R.Y. Hertzberger, U.G. Knaus [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – Vol. 12, № 16. – P. 11–20.

96. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV / L.A. Vodstrcil, S.M. Walker, J.S. Hocking [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60, № 7. – P. 1042–53.
97. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials / G. Donders, G. Bellen, F. Donders [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 731-738. doi: 10.1007/s10096-016-2856-9.
98. 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.
99. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health / M.I. Petrova, E. Lievens, S. Malik [et al.] // *Front. Physiol.* – 2015. – № 6. – P. 81.
100. Lactobacillus crispatus represses vaginolysin expression by BV associated Gardnerella vaginalis and reduces cell cytotoxicity / J. Castro, A.P. Martins, M.E. Rodrigues, N. Cerca // *Anaerobe.* – 2018. – Vol. 50 – P. 60-63. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.014.
101. Lewis, K. Persister cells / K. Lewis // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 64. – P. 357-72.
102. Marrazzo, J.M. Sexually transmitted infections. Preface / J.M. Marrazzo // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. ix-x. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.007.
103. Marrazzo, J.M. Vaginal biofilms and bacterial vaginosis: Of mice and women / J.M. Marrazzo // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207, № 10. – P. 1481–1483.
104. Mastromarino, P. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics / P. Mastromarino, H. Huang, L. Song // *New Microbiol.* – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 229–238.
105. Microbes central to human reproduction / G. Reid, P. Brigidi, J.P. Burton [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 1. – P. 1-11.

106. Microbial culturomics broadens human vaginal flora diversity: genome sequence and description of *Prevotella lascolaii* sp. nov. isolated from a patient with bacterial vaginosis / K. Diop, A. Diop, A. Levasseur [et al.] // *OMICS*. – 2018. – Epub ahead of print. doi: 10.1089/omi.2017.0151.
107. Microscopy of fungal biofilms / K. Lagree, J.V. Desai, J.S. Finkel, F. Lanni // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2018. – Vol. 43. – P. 100-107. doi: 10.1016/j.mib.2017.12.008.
108. Muzny, C.A. Biofilms: An underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections / C.A. Muzny, J.R. Schwebke // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, № 4. – P. 601-606. doi:10.1093/cid/civ353.
109. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic association / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel [et al.] // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 74. – P. 14–22.
110. Nugent, R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – Vol. 29, № 2. – P. 297-301.
111. O’Hanlon, D.E. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota / D.E. O’Hanlon, T.R. Moench, R.A.Cone // *PLoS One*. – 2013. – № 8. – P. 1–8.
112. Onderdonk, A.B. The Human microbiome during bacterial vaginosis / A.B. Onderdonk, M.L. Delaney, N. Fichorova // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 223–238.
113. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, S. Swidsinski, H. Verstraelen // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, № 3. – P. 605–9. doi: 10.1007/s00404-014-3484-1.
114. Prax, M. Metabolic aspects of bacterial persisters / M. Prax, R. Bertram // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1–6.

115. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora / B. Xiao, X. Niu, N. Han [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – № 6. – P. 26674. doi: 10.1038/srep26674.
116. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women / C.S. Bradshaw, J. Walker, C.K. Fairley [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e57688. doi: 10.1371/journal.pone.0057688.
117. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review / K.L. Lindsay, C.A. Walsh, L. Brennan, F.M. McAuliffe // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2013. – Vol. 26, № 8. – P. 772-8. doi: 10.3109/14767058.2012.755166.
118. Probiotics—a helpful additional therapy for bacterial vaginosis / O. Bodean, O. Munteanu, C. Cirstoiu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2013. – № 6. – P. 434–436.
119. Quantitative analysis of initial adhesion of bacterial vaginosis-associated anaerobes to ME-180 cells / A. Machado, D. Salgueiro, M. Harwich [et al.] // *Anaerobe.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1-4. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.07.007.
120. Rajalakshmi, R. Prevalence of asymptomatic infections in sexually transmitted diseases attendees diagnosed with bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, and trichomoniasis / R. Rajalakshmi, S. Kalaivani // *Ind. J. Sex. Transmit. Dis.* – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 139-142. doi: 10.4103/0253-7184.192121.
121. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier / J. Karczewski, F.J. Troost, I. Konings [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. 851–9.
122. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case–control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis / N. Recine, E. Palma, L. Domenici [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 293. – P. 101–107. doi: 10.1007/s00404-015-3810-2
123. Risk of bacterial vaginosis, *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* infection among new users of combined hormonal contraception vs LNG-IUS / M.

Rezk, T. Sayyed, A. Masood, R. Dawood // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2017. – Vol. 6. – P. 344-348. doi: 10.1080/13625187.2017.1365835.

124. Safety and efficacy of an intravaginal prebiotic gel in the prevention of recurrent bacterial vaginosis: a randomized double-blind study / I. Coste, P. Judlin, J.P. Lepargneur, S. Bou-Antoun // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 147867. doi: 10.1155/2012/147867.

125. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P.B. Heczko, A. Tomusiak, P. Adamski [et al.] // *BMC Women's Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 115. doi: 10.1186/s12905-015-0246-6.

126. Taylor, B. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? / B. Taylor, T. Darville, C.L. Haggerty // *Sex. Transm. Dis.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 117–122.

127. The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study / C.S. Bradshaw, S.M. Walker, L.A. Vodstrcil [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209, № 10. – P. 1562–72. doi: 10.1093/infdis/jit664.

128. The role of oral probiotic for bacterial vaginosis in pregnant women. A pilot study / F. Facchinetti, G. Dante, L. Pedretti [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2013. – Vol. 65. – P. 215–221.

129. The Vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? / J.H. van de Wijgert, H. Borgdorff, R. Verhelst [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105998.

130. Turovskiy, Y. The aetiology of bacterial vaginosis / Y. Turovskiy, K. Sutyak Noll, M.L. Chikindas // *J. Appl. Microbiol.* – 2011. – Vol. 110. – P. 1105–1128. doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.04977.x

131. Vicariotto, F. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis A Pilot Study / F. Vicariotto, L.

Mogna, M. Del Piano // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 48. – P. S106–S112. doi: 10.1097/MCG.0000000000000226

132. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis / M.A. Klebanoff, J.R. Schwebke, J. Zhang [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 267–72.

133. Workowski, K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 / K.A. Workowski, G.A. Bolan // *MMWR Recomm. Rep.* – 2015. – Vol. 64 (RR-03). – P. 1–137.

134. Zivadinovic, R. Vaginal candidiasis – Gynaecological aspect of the problem / R. Zivadinovic, A. Petric, D. Krtinic // *Acta Med. Medianae.* – 2014. – Vol. 53. – P. 46–51.