

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

На правах рукописи

АЙСАЕВА БАХУ МАГОМЕДХАБИБОВНА

**ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ
ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Абусуева Зухра Абусуевна

Махачкала – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ЕГО РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Особенности патогенеза и клинического течения бактериального вагиноза.....	13
1.2 Механизмы защиты женского репродуктивного тракта.....	17
1.3 Воздействие бактериального вагиноза на механизмы неспецифической защиты влагалища	23
1.4 Влияние вируса простого герпеса на течение бактериального вагиноза.....	24
1.5 Причины рецидивирующего течения бактериального вагиноза.....	27
1.6 Профилактика рецидивов бактериального вагиноза.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Организация и дизайн исследования.....	35
2.2 Методы исследования.....	42
2.3 Лабораторные методы исследования.....	43
2.4 Оценка фармако-экономической эффективности.....	47
2.5 Статистические методы исследования.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Показатели заболеваемости бактериальным вагинозом в Республике Дагестан	50
3.2 Общая характеристика пациенток	52
3.3 Факторы риска рецидивирующего течения бактериального вагиноза при бессимптомном выделении вируса простого герпеса	59
3.4 Результаты клинических и лабораторных методов исследования у пациенток при бессимптомном выделении ВПГ до лечения.....	60
3.5 Результаты клинических и лабораторных методов исследования у пациенток с бессимптомным выделением ВПГ в динамике под влиянием лечения	67
3.6 Частота рецидивов бактериального вагиноза у пациенток с бессимптомным выделением вируса простого герпеса по данным катамнеза	74
3.7 Оценка фармако-экономической эффективности лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и бессимптомным выделением вируса простого герпеса.....	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Бактериальный вагиноз (БВ) – заболевание, которое в структуре инфекций, характеризующихся патологическими выделениями из влагалища, занимает первое место. Его доля достигает 87% [50]. Распространенность БВ колеблется от 12 до 65% в зависимости от изучаемой популяции и в среднем в мире составляет 23-29% [1, 83, 159].

Эпидемиологические исследования показали, что БВ является фактором риска инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). При этом относительный риск инфицирования вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) увеличивается в 2-3,7 раз, простого герпеса (ВПГ) – в 2,1 раз, а также папилломы человека (ВПЧ), хламидиями, гонококками и другими возбудителями [34, 100, 137].

БВ относится к факторам риска воспалительных заболеваний половых органов, осложнений беременности и ее неблагоприятных исходов, таких как: самопроизвольные выкидыши, спонтанные преждевременные роды, низкий вес ребенка при рождении и послеродовый эндометрит [85, 183].

Рецидивы БВ после лечения наблюдаются часто и через три месяца достигают 50%, через 12 месяцев возрастают до 80%. Кроме того, лечение не всегда бывает эффективным и наблюдается персистенция возбудителей БВ [100].

Этиология БВ до конца не изучена, и существуют различные гипотезы его возникновения. Эпизоды БВ могут повторяться вследствие образования биопленок и увеличения резистентности бактерий к антибиотикам, нарушений в функционировании иммунной системы влагалища, беспорядочного полового образа жизни, персистенции условно-патогенных микроорганизмов, отсутствия представителей нормальной микрофлоры влагалища [80, 83, 90, 116]. Однако установить конкретный механизм развития рецидивов БВ не представляется возможным.

Остается открытым вопрос терапии рецидивирующего БВ (РБВ) у пациенток, инфицированных вирусами простого герпеса (ВПГ). Исследования показывают, что даже в отсутствие клинических проявлений, вирус герпеса может выделяться из слизистых оболочек. После первичного эпизода заболевания ВПГ локализуется в клетках сенсорных ганглиев. В период ремиссии ВПГ перемещается через нейрональные аксоны обратно к слизистой оболочке половых путей, что приводит к бессимптомному вирусовыделению [37].

ВПГ-2 и БВ эпидемиологически связаны, но направление и механизм их взаимодействия не известны. Частое бессимптомное вирусовыделение способствует повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как: интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерферон- α (ИФН- α) и снижению противовирусных врожденных иммунных молекул (секреторного ингибитора протеазы лейкоцитов). Произошедшие вследствие персистенции вируса герпеса сдвиги способствуют изменению состава влагалищного микробиома и предрасполагают к развитию рецидивов БВ (РБВ) [190]. Объединенный анализ перекрестных исследований показал, что распространенность БВ на 60% была выше среди женщин, инфицированных ВПГ-2, по сравнению с неинфицированными [174]. Частота рецидивов дисбактериоза влагалища в течение 1 месяца после лечения у женщин, инфицированных ВПГ-2, приближается к 90% [168].

Отсутствие способа профилактики рецидивов БВ остается признанным и не решенным вопросом. Некоторые авторы предлагают для профилактики развития рецидивов БВ использовать препараты кислот, пре- и пробиотиков, а также средства с иммуномодулирующим действием [2, 88, 163, 187]. Перечисленные подходы к лечению и отсутствие положительной динамики в профилактике рецидивов вагинального дисбиоза являются следствием неполного понимания этиологии и патогенеза БВ [89].

Обоснованность использования иммуномодулирующих препаратов в комбинации с антибактериальными в случае диагностики микст-инфекции (вагинальный дисбиоз и вирусная инфекция) все еще не доказана [24, 31] из-за разнообразия полученных результатов.

Частые повторные эпизоды БВ и бессимптомное вирусовыделение у пациенток, инфицированных ВПГ, послужили основанием для изучения механизмов, лежащих в основе возникновения рецидивов, и усовершенствования методов их профилактики на основе полученных знаний.

Степень разработанности проблемы

Работами G. Donders и соавт. (2010), A. Swidsinski и соавт. (2015) установлено, что при развитии БВ наблюдается увеличение относительного количества анаэробных бактерий и присутствие парабактериоцитов, снижение концентрации защитных лактобактерий, образование биопленок, подавление факторов иммунной защиты влагалища [107, 158]. В последние годы показано, что в патогенезе заболевания определенную роль играет активация неспецифической защиты влагалища, а именно цитокинового звена иммунитета [132, 176].

Эффективность существующих схем лечения БВ не превышает 80–85% [39, 111, 170], при этом рецидивы заболевания в течение 6-12 месяцев после лечения наблюдаются у 50-80% женщин [69]. Применение пробиотиков после антибактериальной терапии БВ для восстановления эубиоза и предотвращения рецидивов [36, 39, 46] не способствует решению этой проблемы в долгосрочной перспективе, а увеличение продолжительности лечения приводит к удорожанию его стоимости. Повторные эпизоды БВ возникают чаще у пациенток, инфицированных ВПГ, составляя 89 % в первый месяц после завершения терапии [168]. Так как ВПГ-2 повышает частоту рецидивов БВ [168], Т.М. Vabu и соавт. (2023) предложили использовать противовирусные препараты для снижения вирусовыделения. Изменение иммунного ответа под влиянием противовирусной терапии приводит к кратковременному подавлению вируса ВПГ-2, не оказывает существенного влияния на оценку по шкале Нуджента (Me 3,8 до лечения и 4,0 – после) или состояние микробиоты половых путей (БВ выявлен у 31,1 против 27,7% соответственно) [121].

Бессимптомное выделение ВПГ в период ремиссии действительно представляет собой серьезную эпидемиологическую угрозу. Несмотря на отсутствие видимых симптомов, вирус может передаваться половым путем и увеличивать риск заражения партнера [37].

Таким образом, учитывая высокую распространенность ВПГ среди населения, сочетание дисбиоза влагалища и герпетической инфекции требует особого внимания и индивидуального подхода к терапии, что определяет актуальность поиска новых патогенетически обоснованных методов лечения, способствующих сокращению частоты рецидивов и риска осложнений.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, инфицированных вирусом простого герпеса (бессимптомным выделением вируса простого герпеса), и уменьшить частоту рецидивов.

Задачи исследования

1. Выявить факторы риска, определить особенности микробиоты и локальной иммунной защиты влагалища у пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением вируса простого герпеса.
2. Определить клиническую и микробиологическую эффективность, динамику показателей цитокинового звена локальной иммунной защиты влагалища у пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением вируса простого герпеса после лечения с использованием препарата, содержащего комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, и антибактериальной терапии.
3. Оценить частоту рецидивов и фармако-экономическую эффективность комплексной терапии пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным

выделением вируса простого герпеса с использованием комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов.

Научная новизна

Впервые изучены особенности микробиоценоза влагалища у пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением вируса простого герпеса, проживающих в Республике Дагестан. Он характеризуется низким содержанием лактобактерий с увеличением концентрации *L. iners* и высокой частотой выявления не только анаэробных, но и аэробных бактерий преимущественно *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*

Получены новые сведения о том, что присутствие вируса простого герпеса 2 типа способствует повышению содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в среднем в 1,6 раз.

Впервые изучено влияние комбинированной терапии комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов и клиндамицина гидрохлоридом на микробный состав, состояние иммунного компонента защиты влагалища и на клиническое течение бактериального вагиноза.

Впервые показано, что применение комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов в комплексной терапии пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением вируса простого герпеса обеспечивает выраженный противорецидивный эффект и способствует снижению частоты рецидивов заболевания в 3,3 раза по сравнению с использованием только антибиотика.

Научная новизна разработанной схемы лечения подтверждена Патентом на изобретение №2770293 от 15 апреля 2022 г. (опубл. 15.04.2022, бюл. № 11).

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение работы состоит в том, что показано влияние ВПГ на цитокиновое звено местного иммунитета в развитии БВ и возможности снижения риска рецидивов путем модуляции иммунного ответа комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов.

Практическая значимость исследования определяется тем, что разработан метод иммунокоррекции, способствующий восстановлению влагалищного биотопа и снижению в 3,3 раза частоты повторных эпизодов БВ при наблюдении в течение 12 месяцев после лечения.

Внедрение в клиническую практику способа локальной иммунокоррекции у пациенток с РБВ и бессимптомным выделением вируса простого герпеса позволит обеспечить высокий уровень терапевтической эффективности и снизить расходы на его лечение.

Показана экономическая целесообразность предложенного метода лечения пациенток с РБВ и бессимптомным выделением вируса простого герпеса, финансовая составляющая которого ниже на 242 руб. на единицу эффекта, в отличие от стандартной антибактериальной терапии клиндамицином при наличии существенных преимуществ в отношении клинической эффективности и профилактики рецидивов.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использована общенаучная методология. Основа методологии – системный подход, включающий общенаучные и специфические методы исследования – эпидемиологические, клинико-лабораторные и статистические. При выполнении исследования соблюдены требования международных и российских законодательных актов и нормативных документов, определяющих юридические и этические принципы медико-биологических исследований с участием людей. Программа исследования одобрена Локальным

этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №2 от 10.01.2020). Каждая пациентка дала свое информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. Раннее начало половой жизни и хронический пиелонефрит являются факторами риска развития рецидивирующего бактериального вагиноза у пациенток с бессимптомным выделением ВПГ. Микробиота влагалища у таких пациенток характеризуется снижением количества лактобактерий по сравнению со здоровыми и присутствием у 1/3 пациенток сочетанной аэробно–анаэробной микрофлоры. ВПГ способствует повышению уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в 1,4–1,8 раз.

2. Использование в комплексном лечении пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ локальной иммунокоррекции препаратом, содержащим комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, способствует достижению высокой клинической (95%) и микробиологической (100%) эффективности.

3. Комплексное лечение пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением ВПГ препаратом клиндамицин и комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов, является экономически обоснованным и предпочтительным, так как способствует снижению частоты рецидивов и уменьшению финансовых затрат на единицу эффекта по сравнению с использованием только препарата клиндамицин.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе диссертационной работы научных результатов, обоснованность выводов и рекомендаций подтверждается репрезентативным объемом выборки, корректным анализом, интерпретацией

полученных результатов, достаточным числом наблюдений и объемом современных методов исследований с применением рекомендуемых статистических методик и пакета прикладных программ MS Office 2017 и «Statistica 10.0».

Основные положения и результаты работы были представлены на VI Республиканской научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора С.А. Абусуева (Махачкала, 20 декабря 2019 г.), XXVI Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 28-30 сентября 2020 г.), XXVII Всероссийском Конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 21-23 апреля 2021 г.), XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 18-21 января 2022 г.), в сборнике научных трудов, посвященном 90-летию со дня образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ России (Махачкала, 2022 г.), XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов (Москва, 28-30 июня 2023 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС с курсом репродуктивной эндоскопии, кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов и проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №7 от 05 июля 2023 года).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем д.м.н.,

профессором З.А. Абусуевой определены: цель, задачи, разработан дизайн исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, разработана схема лечения, научная новизна которой подтверждена Патентом на изобретение. В процессе выполнения диссертационной работы исследователь самостоятельно провела поиск и анализ данных отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования, осуществляла сбор первичной документации. Автор лично проводила обследование пациенток – жительниц Республики Дагестан соответственно критериям включения и исключения в исследование, давала оценку клинико-anamнестическим данным, интерпретировала и анализировала результаты лабораторных исследований. Полученные результаты оформлены автором в единую базу данных, которая подвергалась статистическому анализу. Диссертантом лично была написана и оформлена диссертационная работа. Результаты исследования представлены в докладах на конференциях и в научных публикациях, которые выполнены автором лично и в соавторстве с научным руководителем.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ: три из которых – в рецензируемых научных изданиях, одна – в журнале Международной реферативной базы Scopus, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов исследования на соискание ученой степени кандидата наук и 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация построена по общепринятой схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа изложена

на 113 страницах машинописного текста. Список литературы включает 197 библиографических источников, из них 68 – отечественных и 129 – иностранных. Текст диссертации иллюстрирован 38 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ЕГО РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Особенности патогенеза и клинического течения бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) – полимикробное невоспалительное биоплёночное заболевание, обусловленное замещением нормальной вагинальной микробиоты, представленной *Lactobacillus* spp., высокими концентрациями условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) облигатных и факультативных анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Leptotrichia* spp., *Megasphaera* spp., *Fannyhessea* (ранее – *Atopobium*) *vaginae* и др. В нормальной вагинальной экосистеме общее количество бактерий не превышает 10^7 – 10^9 КОЕ/мл, а при БВ – более 10^9 КОЕ/мл [39, 83, 100]. По мнению многих исследователей, при БВ отсутствует лейкоцитарная реакция в тканях [4].

По данным мировой статистики, БВ занимает первое место среди заболеваний, характеризующихся нарушением микробиоты влагалища, частота которого составляет 23-29% среди женщин фертильного возраста [124].

Конкретный возбудитель БВ на данный момент не выявлен. При БВ идентифицированы 99 видов бактерий, тогда как у здоровых женщин – 58 [150]. С.А. Музну и соавт. (2020) предположили, что *G. vaginalis* важен для развития БВ, но недостаточен, так как он является частью нормальной микробиоты влагалища. Только при инфицировании патогенными штаммами *G. vaginalis* и *Pr. bivia* (первичные колонизаторы) развивается БВ. Впоследствии к ним присоединяются *A. vaginae* и другие ассоциированные с бактериальным вагинозом бактерии, в том числе клостридии – BVAV1, BVAV2, BVAV3 (вторичные колонизаторы) [64, 125]. По мнению ряда авторов, для БВ также характерно

изменение количественного соотношения микроорганизмов в биоценозе влагалища [33, 143].

Определяющими факторами нормоценоза являются: достаточный эстрогенный фон, способствующий синтезу гликогена в эпителии влагалища, который расщепляется лактобактериями до α -пропионовой молочной кислоты (МК); сексуальная активность; этническая принадлежность; pH в пределах 3,8–4,5 [43, 83, 156, 173]. Поэтому для комплексного лечения БВ необходимо учитывать все факторы, влияющие на микробный состав влагалища.

В механизме развития БВ исследователи рассматривают несколько этапов. В качестве первого этапа отмечается нарушение колонизационной резистентности влагалища и снижение количества *Lactobacillus spp.*, продуцирующих молочную кислоту и другие органические кислоты, способствующие поддержанию pH влагалища от 3,8 до 4,5. При нормоценозе влагалища содержание микроорганизмов не превышает 10^7 КОЕ/мл, 95% из них являются представителями лактобактерий, остальные 5% – это УПМ [40, 41]. Различные виды лактобактерий по-разному продуцируют перекись водорода (H_2O_2) и молочную кислоту. Больше всех перекись водорода продуцируют *Lactobacillus crispatus* – 95% штаммов, 71% штаммов – *Lactobacillus gasseri* и только 9% штаммов *Lactobacillus iners* обладают способностью к продукции H_2O_2 [113, 176]. При БВ увеличивается содержание лактобактерий, с низкой продуцирующей способностью H_2O_2 и молочной кислоты. Все это способствует повышению pH влагалищной среды.

Таким образом, процесс развития БВ уже запущен, но характерных клинических проявлений не наблюдается, кроме изменения pH. Нарушение колонизационной резистентности и продолжающийся дефицит перекиси водорода и молочной кислоты приводит к увеличению содержания аэробных и анаэробных микроорганизмов [12]. Преобладающие в микробиоте влагалища *L. iners* не обладают способностью угнетать размножение УПМ [104, 176].

Под влиянием повышенного количества УПМ во влагалище содержание гликогена снижается, а концентрация эндотоксинов увеличивается [5]. В этих условиях бактерии синтезируют цитолизин из глицерина, который они используют

как альтернативный источник питания. Цитолизин вызывает гибель эпителиоцитов и появление «ключевых» клеток.

Кроме того, облигатно-анаэробные бактерии начинают синтезировать летучие амины. Это приводит к появлению следующего симптома, специфического для БВ – «рыбного» запаха. Слученные эпителиальные клетки совместно с бактериальными полиаминами и органическими кислотами, присутствующими во влагалище, формируют характерные вагинальные выделения [21]. *G. vaginalis* и *Pr. bivia* продуцируют янтарную кислоту, которая снижает активность иммунных клеток и блокирует миграцию лейкоцитов-киллеров. При этом воспалительная реакция и повреждение слизистой оболочки влагалища не выражены [56, 63].

В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра БВ не выделяется как самостоятельное заболевание. Традиционно его относят к «Другие невоспалительные заболевания влагалища» – N89. Очевидно, что за 10 лет с момента выделения этой нозологической формы (1984 г.) до выхода в свет МКБ–10 (1994 г.) этот диагноз не стал привычным для клиницистов [62].

Общепринятого определения рецидивирующего БВ не существует, как и критериев верификации диагноза [19, 35]. Считается, что наличие хотя бы одного повторного эпизода БВ в течение 3 месяцев после лечения, свидетельствует о рецидивирующем течении БВ. По мнению других авторов, о рецидивирующем БВ можно говорить тогда, когда есть: а) четыре и более эпизода БВ в течение года; б) хотя бы три эпизода БВ в течение 2 лет; в) повторение БВ один или несколько раз после окончания лечения в течение 12 месяцев [35, 66].

В современной литературе отмечается недостаточная эффективность лечения БВ, которая не превышает 80–85% [39]. При этом по последним данным частота рецидивов составляет 16–32% на первом месяце после лечения, превышает 50% в течение полугода и 70-80% – на протяжении 12 месяцев [29, 56, 116, 123, 164].

После терапии метронидазолом при первичном эпизоде БВ рецидив может возникнуть у более половины женщин в течение 6 мес. При использовании клиндамицина только у 32% наблюдается повторный эпизод заболевания [6].

Данные исследования Т. Li и соавт. (2020) показывают, что *G. vaginalis* более чувствителен и менее резистентен к клиндамицину, чем к метронидазолу [75].

Некоторые исследователи попытались разъяснить данную ситуацию тем, что после лечения у ряда пациенток БВ не излечивается, а переходит из симптоматической формы с характерными для нее клиническими проявлениями в бессимптомную (латентную).

При латентной форме дисбиоза наблюдается дефицит лактобактерий. Благодаря своей адгезивной способности лактобактерии прикрепляются сплошным слоем к эпителиальным клеткам влагалища, тем самым формируя мощный защитный барьер, препятствуя адгезии и инвазии других микроорганизмов, в том числе анаэробов [134]. В этих условиях не наблюдается клиническая картина, характерная для БВ. Латентную форму дисбиоза можно отнести к первому этапу развития БВ. Учитывая это, распространенность скрытой формы БВ может достигать 70% [12, 165]. Своевременно не диагностированный дефицит лактобактерий приводит к смещению pH и снижению колонизационной резистентности влагалища, что создает благоприятные условия для заселения влагалища УПМ [12, 188]. Таким образом, скрытая форма переходит в симптоматическую. Длительная персистенция латентной формы БВ в последующем выражается частыми рецидивами заболевания.

Несмотря на высокую частоту РБВ, не у всех женщин наблюдается повторные эпизоды заболевания. Исходя из этого, остается нерешенным вопрос о природе рецидива – является ли он следствием повторного инфицирования или неполной элиминации вследствие устойчивости к применяемым препаратам и персистенции возбудителей [90]. Невозможность предотвратить рецидивы БВ остается признанным фактом [12]. Это диктует необходимость изучить все причины и факторы рецидивирования БВ, которые помогут в поиске новых терапевтических подходов и будут способствовать снижению частоты повторных эпизодов после отмены лечения [16, 64].

1.2 Механизмы защиты женского репродуктивного тракта

Неспецифическая защита женского полового тракта осуществляется анатомическим, микробным и иммунным компонентами. В качестве механического и химического барьера выступают сомкнутое состояние половой щели, эпителиальный покров слизистых оболочек и муцин, а также шейка матки с ее слизистой пробкой, которые создают неблагоприятные условия для инвазии микроорганизмов [20, 101].

Микробный компонент защиты влагалища создают *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, которые участвуют в формировании физиологической (защитной) биопленки [188]; достаточная эстрогенная насыщенность способствует накоплению гликогена, росту лактобактерий и производства ими молочной и других органических кислот, что и поддерживает слабокислый уровень pH влагалища в пределах 3,8–4,5 [8, 65].

Международный проект «Микробиом человека» показал, что микробиота женского полового тракта представлена около 9% от общей бактериальной массы организма человека [152].

Внедрение метода секвенирования гена 16S рРНК позволило детально изучить состав и относительную численность видов бактерий влагалищной микробиоты. У здоровых женщин выделено 5 бактериальных сообществ (community state types, CST), в 4 из которых преобладают представители рода *Lactobacillus acidophilus*. Род *Lactobacillus acidophilus* насчитывает более 100 видов, но во влагалище преимущественно обитают 4 основных вида: *Lactobacillus crispatus* преобладает в I типе, *L. gasseri* во II типе, *L. Iners* в III типе и *L. jensenii* в IV типе. Согласно данным ряда исследований, для нормоценоза влагалища свойственно присутствие следующих облигатно-анаэробных микроорганизмов, входящих в состав V типа: *G. vaginalis*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *A. vaginae*, *Streptococcus*, *Megasphaera*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides Dialister*, и др. [14, 48, 183].

В зависимости от этнической принадлежности и расы в нормальной вагинальной микроэкосистеме доминирует тот или иной вид лактобактерий [8, 130]. Больше чем у половины здоровых женщин встречается *L. crispatus*, у одной пятой – *L. iners* и у 6% – *L. gasseri* и *L. jensenii* [96, 105].

G. Tachedjian и соавт. (2018) привели доказательства того, что молочная кислота, вырабатываемая лактобактериями, является основным антимикробным фактором, а не H_2O_2 . Они объясняют это тем, что для продукции H_2O_2 необходимо большое количество кислорода (O_2), содержание которого во влагалище при нормобиоценозе очень низкое. Вагинальные лактобактерии, как и большинство *Lactobacillus spp.*, являются аэротолерантными анаэробами, и некоторые из них производят H_2O_2 при размножении в аэробных условиях. А молочная кислота вырабатывается в условиях гипоксии.

В оптимальных анаэробных условиях роста физиологические концентрации молочной кислоты инактивировали бактерии, ассоциированные с БВ, не влияя на вагинальные лактобактерии, тогда как физиологические концентрации H_2O_2 не вызывали заметной инактивации ни бактерий, ассоциированных с БВ, ни вагинальных лактобактерий. Кроме того, высокие концентрации H_2O_2 оказывают пагубное воздействие на вагинальные лактобактерии больше, чем на бактерии, связанные с БВ. Учитывая это, можно сделать вывод о том, что молочная кислота, а не H_2O_2 обладает бактерицидными свойствами [180].

Внешние и внутренние факторы при хроническом воздействии на иммунную систему приводят к срыву резистентности организма и смене одного типа вагинального сообщества на другой [64]. По мнению P. Gajer и соавт. (2012), кратковременные изменения вагинальной микробиоты не считаются проявлением анаэробного вагиноза [183]. К внутренним факторам относятся гормональный статус, возраст, состояние иммунной системы и слизистой оболочки влагалища. Экзогенные воздействия, такие как антибиотики, несоблюдение интимной гигиены, инфекции, инородные тела в матке и во влагалище, чрезмерные спринцевания и спермициды, представляют собой факторы риска развития

заболеваний [62, 188]. Результаты исследований подтверждают, что наиболее часто происходит замещение сообщества с преобладанием *L. crispatus* на штамм *L. iners*.

L. iners не оказывают защитного действия, подобно другим лактобактериям, а наоборот, предрасполагают к колонизации влагалища условно-патогенной микрофлорой. *L. iners* являются H_2O_2 непродуцирующим видом и синтезируют холестеринзависимый цитолизин (инеролизин) – порообразующий токсин, родственник вагинолизину *G. vaginalis* и интермедилизину *Streptococcus intermedius* [157].

В развитии БВ имеет значение иммунная система. Виды иммунитета: врожденный – не обладает антигенной специфичностью и срабатывает уже в первые минуты и часы после проникновения патогена; адаптивный (приобретенный), обеспечивающий ответ на конкретный антиген с формированием иммунологической памяти. Оба вида иммунитета подразделяется на различные компоненты и являются гормонозависимыми [139].

Иммунный компонент также представлен эпителиальными клетками влагалища и лактобактериями, стимулирующими фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, образование интерферонов; макрофагами, дендритными, гранулоцитарными, тучными клетками, цитокинами и др. [62, 65, 101, 139].

В реализации местного врожденного иммунного ответа слизистых оболочек на инфекцию играют роль информационные молекулы или цитокины, осуществляющие его регуляцию [82]. Развитие воспалительной реакции связано с секрецией провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [5, 51, 60].

Цитокины – полипептидные медиаторы, роль которых заключается в обеспечении реакций врожденного и адаптивного иммунитета путем межклеточного взаимодействия [19, 103]. В качестве посредников для воздействия на клетки цитокины используют различные механизмы: интракринный — внутриклеточное воздействие путем координирования процессов в цитоплазме и/или ядре; аутокринный — влияние на клетку посредством рецептора на ее поверхности; интеркринный — межклеточное взаимодействие. Продукция

цитокинов осуществляется активированными Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а также клетками, не относящимися к иммунной системе (например, фолликулярно-звездчатыми клетками гипофиза, эндотелиальными и синовиальными клетками, хондроцитами и др.) [58].

Цитокины делятся на несколько групп в зависимости от активных веществ: интерлейкины (ИЛ–1, ИЛ–33), фактор некроза опухолей (ФНО), интерфероны (ИНФ), колониестимулирующие факторы, факторы роста гемопоэтических и нелимфоидных клеток, хемокины, а также в зависимости от выполняемой функции: про- и противовоспалительные. К представителям первой группы относятся ИЛ–1 β , ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИНФ– γ , второй – ИЛ–4, ИЛ–10 [19, 103].

Группа «ИЛ–1» представлена ИЛ–1 α и ИЛ–1 β , которые обладают практически одинаковой активностью. Различия связаны с особенностями их продукции клетками. ИЛ–1 α действует как медиатор локальных защитных реакций, ИЛ–1 β – на местном и системном уровне.

В синтезе ИЛ–1 принимают участие до 90% моноцитов периферической крови человека, 40–60% тканевых макрофагов, купферовские клетки в печени, клетки Лангерганса в эпидермисе и клетки микроглии. Регулирующее влияние ИЛ–1 на клетки реализуется при наличии минимального числа занятых специфических рецепторов. В его присутствии развиваются местная и системная воспалительные реакции, обусловленные активацией нейроэндокринной системы, перестройкой иммунопоэза и иммуностимуляцией, снижением синтеза альбуминов в печени и увеличением продукции белков «острой» фазы, изменением количества циркулирующих лейкоцитов и стимуляцией костномозгового кроветворения.

К особенностям ИЛ–1 относят: воздействие на центральную нервную систему (пирогенность, индукция медленно-волнового сна, сонливость, анорексия) путем синтеза простагландина E₂; запуск «сигнала тревоги» для включения в работу всех резервов и систем организма для борьбы с чужеродным агентом. Повышение концентрации ИЛ–1 β стимулирует увеличение выработки ИЛ–8 в очаге инфекции [117, 188].

ИЛ–1 можно обнаружить в плазме крови только при наличии патологических

состояний (стрессовые ситуации, тяжелая физическая нагрузка, инфекционные и аутоиммунные заболевания), т. е. у здоровых людей его не бывает. Но с возрастом его синтез уменьшается, что является одним из факторов иммунодефицита.

ИЛ-6 – синтезируется моноцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами. Усиливает синтез белков острой фазы, дифференцировку В-клеток, активацию Т-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов [19].

ИЛ-8 – представитель хемокинов, стимулирующий дегрануляцию нейтрофилов, миграцию моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. Основные его продуценты: моноциты, Т-лимфоциты и фибробласты [19, 52, 186].

ФНО- α – клетками-продуцентами являются макрофаги, Т- и В- лимфоциты. Стимулирует воспаление, активирует и повреждает клетки, вызывает некроз опухолей и апоптоз. Большинство биологических эффектов ФНО- α потенцируются ИФН- γ [19].

ИФН- γ выполняет функцию регулятора как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Основная биологическая роль состоит в активации клеточного иммунитета, в регуляции роста и дифференцировки иммунных клеток путем активации транскрипции генов-мишеней, стимулирует выработку нейтрофилами ИЛ-6 [136].

ИЛ-4 и ИЛ-10 являются основными представителями противовоспалительных цитокинов.

ИЛ-4 синтезируется тучными клетками, базофилами и Т-лимфоцитами, в т. ч. Т-хелперами 2 типа (Th2-лимфоциты). К его функциям относят: развитие специфического иммунного ответа, регуляция аллергического типа воспаления, стимуляция гуморального звена адаптивного иммунитета за счет пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов и индукции синтеза иммуноглобулинов G- и E-антител. Кроме того, ИЛ-4 путем прямого подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Th1, угнетает развитие реакций клеточного звена иммунитета [19].

Моноциты и Th2-лимфоциты являются основными продуцентами ИЛ-10. Клетками-мишенями для ИЛ-10 являются тучные клетки, В-лимфоциты,

нейтрофилы, моноциты/макрофаги, но главными целями для него являются антигенпрезентирующие клетки и лимфоциты. ИЛ–10 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, а также хемокинов [102, 181].

Учитывая роль цитокинов в обеспечении межклеточного и межсистемного взаимодействия, является актуальным изучение состояния иммунного компонента защиты влагалища.

1.2.1 Взаимодействие отдельных звеньев неспецифической защиты влагалища

Преобладание *Lactobacillus crispatus* является основным фактором, препятствующим росту УПМ не только за счет выработки перекиси водорода, но и ИЛ–10 посредством стимуляции Т-лимфоцитов [143, 144]. Подтверждением этого является то, что препараты лактобактерий ингибируют индуцированное БВ разрушение эпителиальных клеток, угнетают активность ИЛ–1 β и ФНО– α [68]. Доминирование лактобактерий оказывает противовоспалительное действие за счет подавления синтеза ИЛ–6, ИЛ–8, ИЛ–12, ФНО– α , что обеспечивает поддержание нормальной микрофлоры влагалища [63, 144].

Не все виды лактобактерий одинаково продуцируют H₂O₂. *Lactobacillus iners* относятся к виду, обладающему слабыми протективными свойствами (продуцирует очень мало перекиси водорода). В дополнение к этому *L. iners* сам способен разрушать мембраны эпителиоцитов влагалища благодаря синтезу холестерин-зависимого цитолизина и вызывает умеренную секрецию ИЛ-8 [93].

Доказано, что не только лактобактерии оказывают влияние на синтез цитокинов. В состоянии нормоценоза интерлейкины (ИЛ–1 β , –6 и –8) оказывают позитивное воздействие на рост лактобактерий, подавляют рост *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. И наоборот, в более высоких концентрациях эти цитокины, характерные для вагинального дисбактериоза, подавляют нормальную микрофлору и активируют рост УПМ [25].

Таким образом, разнообразные сочетания функционирования компонентов иммунной системы влагалища обеспечивают ее защиту. Под воздействием экзо- и эндогенных факторов происходит стимуляция или угнетение ее функций, приводя в дальнейшем к развитию БВ и частому рецидивированию, которое не корректируется монотерапией этиотропными препаратами и требует комплексного применения иммуномодуляторов.

1.3 Воздействие бактериального вагиноза на механизмы неспецифической защиты влагалища

Ранее считалось, что *G. vaginalis* является основным возбудителем БВ. Со временем исследователи пересмотрели роль *G. vaginalis* в возникновении БВ, так как данная бактерия выявляется и у здоровых женщин. Это можно объяснить тем, что влагалище здоровых женщин колонизируют непатогенные виды гарднерелл [72]. В последние годы была продемонстрирована способность *G. vaginalis* уклоняться от иммунитета, более высокая способность адгезии к эпителиоцитам и образования биопленок [26, 118, 119], с последующим присоединением «вторичных колонизаторов» – *Pr. bivia*, *Megasphaera* и *A. vaginae* [77, 128].

Образование биопленки *G. vaginalis* обусловлено наличием у него генов, участвующих в синтезе сигнальных молекул и активирующегося при повышении pH [26].

Лактобактерии из-за слабых адгезивных свойств смещаются представителями патологической биоплёнки с поверхности слизистой оболочки влагалища, что приводит к развитию БВ [194]. В дополнение к этому УПМ в условиях дисбиоза синтезируют провоспалительные цитокины, повышают протеолитическую активность слизи и продукцию муцина, повреждают эпителиальный барьер [94, 126]. Сдвиги в иммунной защите, характерные для этого состояния, приводят к снижению эффективности лечения и увеличению частоты рецидивов БВ [125].

Среди сопутствующих УПМ при БВ могут встречаться представители таких родов как *Peptostreptococcus* в 10% наблюдений, *Megasphaera* spp. – в 2–9%, *Streptococcus* spp. – в 56–87%, *M. hominis* в 2–12%, а также недавно открытые микроорганизмы, получившие название БВАБ (*Bacterial vaginosis-associated bacteria* – BVAB) и др. [21, 105].

Т. Bertran и соавт. (2016) в своем исследовании выяснили, что даже очень высокие концентрации *G. vaginalis* вызывают незначительный провоспалительный ответ. Этим можно объяснить отсутствие характерных внешних признаков воспаления при БВ [179]. Согласно данным 2008 г., при дисбиозе влагалища снижается концентрация и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 [116]. Однако в недавних исследованиях описано обратное: в присутствии *G. vaginalis*, *Pr. bivia* и *A. vaginae* повышается секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ и противовоспалительных – ИЛ-4, ИЛ-10 [21, 97, 117, 132, 151].

Разноречивые сведения об изменении концентрации цитокинов при БВ можно объяснить особенностями дизайна исследований, недостаточным размером выборки, используемыми методами, полиморфизмом генов, ответственных за синтез цитокинов [197], разнообразием микробного сообщества и структуры биопленок [63, 151].

Таким образом, БВ-ассоциированные виды бактерий индуцируют врожденный иммунный ответ нижних отделов полового тракта, характеризующийся нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

1.4 Влияние вируса простого герпеса на течение бактериального вагиноза

Ввиду разнообразия герпесвирусных инфекций их делят на следующие категории:

— по биологическим свойствам на α -герпесвирусы: 1 и 2 типов – вирусы генитального герпеса, 3 типа – вирус ветряной оспы (или опоясывающий лишай); β -герпесвирусы: 5 типа – цитомегаловирус, 6-го и 7-го типов – HHV-6 и HHV-7; γ -

герпесвирусы: 4 типа – вирус Эпштейна-Барр и 8-го типа – герпес-вирус, связанный с саркомой Капоши;

— по клиническому течению: острая, рецидивирующая манифестная (с классическим, атипичным и abortивным течением) и субклиническая герпесвирусная инфекция [42].

В мире инфицированы ВПГ более 90% людей. Клинически он проявляется у 20% [13], бессимптомно протекает – у 70 %. В России ВПГ 2 типа занимает 5 место в структуре заболеваемости ИППП [27, 28] и за 5 лет с 2014 г. по 2019 г. его доля выросла в 1,3 раза [15].

Традиционно ВПГ 2 типа поражает аногенитальную область, а ВПГ 1 типа – орофациальную зону. Но в последние годы регистрируется неуклонный рост этиологической значимости ВПГ-1 в инфицировании гениталий [3], особенно среди молодых женщин [122]. Доля пациентов с сочетанием обоих типов ВПГ может достигать до 11% [47].

Полиморфизм клинической картины при ВПГ обусловлен его тропизмом к нервным и эпителиальным клеткам, приводящим к развитию цервицитов, вагинитов, воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ) и периодическому лейкоцитозу в мазках [42].

Бессимптомное выделение ВПГ означает, реактивацию герпесвирусной инфекции и высокий риск передачи вируса половому партнеру, но при этом у инфицированного человека нет видимых проявлений болезни, таких как высыпания или язвы. Различные факторы, включая тип вируса, продолжительность инфекции, состояние иммунной системы и наличие антител, могут влиять на то, будет ли инфекция протекать бессимптомно или с клиническими проявлениями. До 70% новых случаев инфицирования исследователи относят к бессимптомному вирусовыделению [195]. Однако методы противовирусного лечения сосредоточены исключительно на эпизодическом лечении заболевания у лиц с наличием клинических проявлений. Супрессивная терапия препаратами нуклеозидов и нуклеотидов пациентов с бессимптомным выделением ВПГ рассматривается в литературе исключительно с точки зрения профилактики новых

случаев заражения вирусом. Однако показано, что при реактивации инфекции ВПГ-2 обнаружен в нескольких участках полового тракта. Путем биопсии из мест бессимптомного выделения вируса обнаружено повышенное количество CD8 (+) и CD4 (+) Т-клеток по сравнению с контрольной тканью в местах бессимптомного выделения. Эти результаты свидетельствуют о том, что широко распространенное бессимптомное выделение ВПГ-2 связано с целевым иммунным ответом хозяина и способствует хроническому воспалению во всем половом тракте [195].

Сочетание дисбиоза влагалища и герпетической инфекции требует особого внимания и дифференцированного подхода к лечению. Согласно проведенному мета-анализу, риск БВ увеличивается в присутствии ВПГ 2 типа с отношением шансов 1,6 (95% ДИ: 1,32–1,94) [174] и представляет из себя серьезную проблему ввиду высокой распространенности ВПГ в популяции. Л.Ю. Карахалис и соавт. (2020) выявили, что почти в 30% случаев герпетическая инфекция сопровождается развитием БВ [42]. Этому способствует формирующийся по Th2-типу иммунный ответ на клеточную альтерацию, вызванную ВПГ [47], и недостаточность местного противовирусного иммунитета, свойственного для БВ [42].

Установлено, что при инфицировании ВПГ, несмотря на высокий уровень в вагинальном секрете основного провоспалительного цитокина ИЛ–1, запускающего работу всех резервов и систем организма для борьбы с чужеродным агентом, и воспалительную реакцию, местное повышение содержания ИЛ–8, являющегося мощным провоспалительным и хемотаксическим фактором, дальнейшее развитие иммунного ответа не происходит. Кроме того, вирус герпеса подавляет активацию генов ФНО– α , участвующих в воспалительной реакции [129]. Наблюдается последующее нарушение выработки большинства провоспалительных цитокинов, в том числе ИФН– γ , способного организовать эффективную защиту в отношении внутриклеточных патогенов, что указывает на недостаточность противовирусного локального иммунитета при БВ [55]. Роль гуморального ответа в патогенезе и распространения ВПГ является спорной. Хотя инфицирование ВПГ приводит к образованию нейтрализующих антител.

Физиологические и иммунологические сдвиги, происходящие под влиянием ВПГ, способствуют чрезмерному росту БВ-ассоциированных бактерий, что, в свою очередь, снижает выживаемость лактобактерий и эффективность лечения, повышает частоту дисбиозов и увеличивает риск развития рецидивов БВ [160, 192]. М. Keller и соавт. (2019) выяснили, что при ВПГ-инфекции увеличивается содержание *G. vaginalis* в вагинальных мазках [130], а повышение концентрации *L. iners* способствует инфицированию ВПГ с последующим присоединением БВ [192].

К экзогенным факторам, приводящим к развитию дисбиоза влагалища при ВПГ, можно отнести терапию антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами. То есть не только вирус герпеса, но и сама стандартная схема терапии герпес-вирусной инфекции противовирусными препаратами может являться триггером, провоцирующим или поддерживающим БВ, что, в свою очередь, определяет клиническую симптоматику заболевания [65].

Однако взаимное влияние вирусных и бактериальных инфекций друг на друга изучено недостаточно [129]. Тем не менее имеющиеся сведения по этому вопросу можно считать достаточными для обоснования целесообразности использования локальных лекарственных средств для коррекции местного иммунного ответа.

1.5 Причины рецидивирующего течения бактериального вагиноза

БВ относится к инфекциям, образующим биопленку, которая приводит к затяжному течению заболевания и повышению частоты рецидивов [123, 164].

Например, *G. vaginalis* продуцирует токсин вагинолизин (vly), вызывающий лизис мембран вагинальных клеток, и способствует росту *Pr. bivia*, а аммиак, вырабатываемый этой бактерией, способствует росту *G. vaginalis* и развитию биопленки [70, 97, 118]. Затем эти 2 бактерии продуцируют сиалидазу, которая разрушает муциновый слой вагинального эпителия [118, 119] и препятствует миграции ИЛ-8 к очагу воспаления. Это и определяет отсутствие воспалительной

реакции слизистой влагалища [117, 188].

После потери защитного слизистого слоя происходит адгезия других бактерий, ассоциированных с БВ, в том числе *A. vaginae*, к патологической биопленке [72].

Именно биопленка позволяет достичь бактериям высоких концентраций на поверхности эпителия влагалища, препятствует проникновению и равномерному распределению лекарственных средств. Так, наличие биопленки способствует сохранению *G. vaginalis* и *A. vaginae* после лечения антибиотиками с высокой вероятностью развития рецидивов заболевания [76].

Биопленки на слизистых оболочках способствуют сохранению жизнеспособности микроорганизмов в присутствии антибиотиков в дозах, в 500-1000 раз превышающих их минимальные концентрации, при пятикратном повышении содержания перекиси водорода и 4–8-кратном увеличении концентрации молочной кислоты в отличие от существования в планктонной форме. Увеличение чувствительности к H_2O_2 и молочной кислоте указывает на то, что в биопленках выживаемость *G. vaginalis* повышается. Благодаря кворумной сигнализации при развитии рецидива заболевания повторное применение антибиотика той же группы вызывает увеличение количества устойчивых бактерий и персистенции в биопленке резистентных форм [7, 154].

Следующей причиной повторных эпизодов БВ является устойчивость анаэробов к лекарственным препаратам. Традиционно для лечения БВ используют антибиотики, принадлежащие к классам 5-нитроимидазолов (например метронидазол, тинидазол, секнидазол) и линкозамидов (клиндамицин) [177].

В исследовании, проведенном M.N. Austin и соавт. (2005), представлены данные, указывающие на то, что применение клиндамицина может привести к появлению устойчивых к нему анаэробных грамотрицательных палочек. Устойчивость к клиндамицину сохраняется в течение 7–12 дней после лечения даже среди женщин, первоначально колонизированных клиндамицин-чувствительными штаммами. В группе из 865 анаэробных видов, полученных от женщин с БВ, резистентность к метронидазолу была только у 3 видов – 0,3%. Эти

данные подтверждаются результатами другого исследования, где из 1059 изолятов анаэробных бактерий устойчивость к метронидазолу выявлена менее чем у 1%, в отличие от резистентности к клиндамицину, которая до лечения составляла 17%, а после – 53%. У женщин, принимавших клиндамицин, была высокая частота (80%) резистентных к клиндамицину анаэробных бактерий, которые персистировали в течение двух–трех месяцев после лечения. Поэтому рецидивы БВ возникают чаще после терапии первичного эпизода клиндамицином, чем метронидазолом [74, 149].

Существует и другая точка зрения – лечение БВ основными антибиотиками (метронидазол и клиндамицин) не всегда оказывается эффективным, так как анаэробная флора формирует устойчивость к метронидазолу в 100% случаев с развитием рецидива заболевания у более половины женщин (58%) в отличие от терапии клиндамицином. К клиндамицину резистентность возникает только в 67% случаев, а рецидив – у каждой третьей женщины [6, 120].

Секвенирование всего метагенома показало, что *G. vaginalis* имеет популяционную структуру, состоящую из 4 видов: 1 и 3 виды связаны с БВ, а 2 и 4 – нет. Именно виды, связанные с БВ, имеют генетическую устойчивость к метронидазолу, макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др., обеспечивая один из возможных механизмов персистенции БВ после лечения [91, 127].

При использовании антибактериальных препаратов снижается количество не только анаэробных микроорганизмов, но и угнетается рост лактобактерий, которые способствуют восстановлению нормальной микробиоты влагалища. В условиях отсутствия в течение 3–4 месяцев лактобактерий происходит рост УПМ и возникает новый рецидив заболевания. После терапии метронидазолом влагалище начинают колонизировать *Lactobacillus* spp. в течение недели, чего не наблюдается после приема клиндамицина, так как клиндамицин обладает широким спектром действия в отношении анаэробных, а также аэробных и факультативных микроорганизмов, таких как *Lactobacillus* spp. [68].

Имеются исследования, указывающие на то, что отсутствие полноценного лечения и нарушение иммунной защиты влагалища под влиянием разнообразной микрофлоры приводит к рецидивирующему течению заболевания [45].

Было показано, что концентрация преобладающих при БВ видов бактерий через 12 недель после лечения антибиотиками у 64% женщин возвращается к исходному уровню. При этом сохраняется высокая концентрация цитокинов [182]. Кроме того, значительное повышение уровня ИЛ–6, ИЛ–8 и ИЛ–10 через 7 дней после начала терапии метронидазолом связывают с тем, что метронидазол оказывает влияние преимущественно на анаэробные микроорганизмы, не оказывая влияния на аэробные виды [82].

Бактериальная транслокация из желудочно-кишечного тракта оказывает дисбиотические и провоспалительные эффекты на микробиоту влагалища [73].

Постоянное воздействие экзо- и эндогенных факторов на иммунную систему при рецидивирующем течении БВ приводит к срыву иммунорезистентности организма, нарушению восстановления нормобиоценоза и создает условия, благоприятные для развития рецидивов.

Таким образом, исходя из выше изложенного, наличие множества причин рецидивирования БВ, которые затрудняют подбор соответствующего лечения и вовлечение в патогенез БВ нарушений неспецифической защиты влагалища, актуально включение иммуномодулирующих препаратов в схему лечения.

1.6 Профилактика рецидивов бактериального вагиноза

БВ приводит к нарушению физиологических механизмов функционирования репродуктивной системы и развитию инфекционно-воспалительных заболеваний [81, 85, 100, 193].

На сегодняшний день в качестве «золотого стандарта» терапии БВ используют препараты группы 5-нитроимидазола или клиндамицин. Нет доступных данных, которые напрямую сравнивают эффективность пероральных и местных препаратов для лечения БВ [59, 177].

Супрессивная терапия с целью профилактики рецидивов оказывает положительное действие на течение БВ только в период лечения. После того как поддерживающая терапия прекращается, наблюдается быстрое восстановление УПМ с возникновением рецидива у каждой третьей женщины [167]. У 30% женщин с БВ *G. vaginalis* резистентна к метронидазолу [95]. А клиндамицин подавляет рост не только анаэробных микроорганизмов, но и лактобактерий и других представителей нормофлоры [68].

Наличие побочных эффектов при приеме антимикробных препаратов и возврат симптомов заболевания вскоре после завершения супрессивной терапии приводит к низкой удовлетворенности пациенток существующими режимами лечения РБВ [69]. Все это способствует самолечению, в т. ч. к бесконтрольной смене антибиотиков при повторных эпизодах, спринцеванию, которые, в свою очередь, являются провоцирующими факторами рецидивов [69].

Для коррекции нарушений микробиоценоза влагалища некоторые авторы предлагают использовать: 1) препараты, закисляющие вагинальную среду, 2) пре- и пробиотики для увеличения процентного содержания лактобактерий и 3) средства, улучшающие работу локальной иммунной защиты репродуктивного тракта [57, 69, 87].

Препараты первой группы (молочная или аскорбиновая кислоты) используют для снижения pH влагалища, которые за счет создания кислой среды влагалища губительно воздействуют на возбудителей БВ и оказывают положительное действие на жизнедеятельность лактобактерий [43, 69]. Согласно данным последних лет, *G. vaginalis* генетически детерминирована к гибели в кислой вагинальной среде. На фоне снижения количества гарднерелл в процессе лечения наблюдается увеличение количества лактобактерий. В дополнение к этому снижение кислотности способствует разрушению биопленки [43]. Однако такое лечение создает благоприятную среду для размножения грибов и развития вульвовагинального кандидоза. Поэтому следует воздержаться от бесконтрольного назначения препаратов, модулирующих pH [69, 112].

Изучение продуктов, содержащих молочную кислоту, показало, что они оказывают минимальное воздействие на микробиоту влагалища, и их применение не получило достаточных доказательств в повышении эффекта лечения [141].

Следующим направлением коррекции биоценоза влагалища являются препараты, содержащие живые экзогенные лактобактерии. Эффективность применения пробиотиков подтверждается систематическим обзором, которое описывает восстановление нормофлоры у 83% пациенток после применения пробиотиков. При РБВ эффективность снижалась до 56%, а при нормобиозе – до 21% [148].

Протективное влияние пробиотиков на длительность безрецидивного периода при БВ продемонстрировано и в других исследованиях [32, 108, 197]. Но Н. S. Jeng и соавт. (2020), Н.У. Xie и соавт. (2017) в своих исследованиях указывают на то, что пробиотики оказывают кратковременный эффект [138, 162].

Недостатками терапии пробиотиками являются: длительность приема при оральном введении в связи с низкой выживаемостью лактобактерий в желудочно-кишечном тракте; низкая доза *Lactobacillus* при вагинальном введении 10^4 – 10^9 КОЕ/сут (оптимальная доза не менее 10^8 – 10^9 КОЕ/сут); остается открытым вопрос выбора «идеального» штамма в связи с низкой сорбционной способностью лиофилизированных лактобактерий в пробиотиках [6, 30, 43, 49, 161, 172].

Предложены варианты препаратов, которые не только улучшают состояние вагинальной микрофлоры, но и приводят к биодеградации биоплёнок. К ним относятся: ДНКазы, ретроциклин, октенидин, некоторые природные антимикробные препараты (субтилозин, L-лизин, лаурамид-аргининэтиловый эфир), деквалиния хлорид, повидон-йод, хлоргексидин и др. [2, 18, 67, 78, 104, 112].

Было также показано, что синтетический агент ретроциклин (RC-101) и ДНКазы ингибируют образование биопленки *G. vaginalis* и вагинолизин. Основным недостатком этих методов является отсутствие данных *in vivo*.

Последняя, очень новая и развивающаяся область исследований биопленок включает ингибирование чувства кворума. Недостатком метода является отсутствие исследований на людях [89].

Таким образом, высокая заболеваемость БВ и его рецидивирующих форм требует совершенствования методов диагностики и профилактики БВ, способствующих улучшению результатов терапии БВ и уменьшению частоты рецидивов [21].

Одним из перспективных направлений является коррекция иммунного звена защиты влагалища. Комплекс экзогенных (природных) противомикробных пептидов и цитокинов показал свою способность влиять на цитокиновый компонент локального иммунитета. Помимо иммуномодулирующего действия, он обладает антибактериальными, противовирусными и противовоспалительными свойствами: повышает функциональную активность моноцитов, нейтрофилов и натуральных киллеров, активирует фагоцитоз, регулирует приток лейкоцитов к очагу воспаления, угнетает синтез эндогенных цитокинов при их гиперсекреции, стимулирует эпителизацию и регенерацию раневых дефектов [53].

В русскоязычной литературе активно обсуждается вопрос применения иммуномодуляторов, в отличие от иностранных изданий. На сегодняшний день комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов показал положительный опыт применения при комплексном лечении воспалительных ВЗОМТ [10, 22, 31].

Поэтому коррекция цитокинового звена местного иммунитета комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов перспективно в плане создания нового направления в лечении и профилактике рецидивирующего БВ у пациенток с ВПГ.

Резюме

Таким образом, высокая заболеваемость БВ и герпес-вирусной инфекцией, взаимное влияние этих инфекций друг на друга, вовлечение в процесс иммунной системы, увеличение частоты рецидивов и отсутствие эффективных средств лечения делают необходимым поиск новых методов терапии и профилактики пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением ВПГ.

В настоящее время применяют множество препаратов и их комбинаций для профилактики рецидивов БВ. Предполагается, что положительное влияние иммуномодулирующих препаратов на цитокиновое звено иммунной системы даст возможность решить важные задачи: повысить эффективность лечения пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением ВПГ и снизить частоту рецидивов.

Комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов является одним из перспективных лекарственных средств для этой цели. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки терапевтических и фармако-экономических аспектов данного средства в клинической практике, что и определяет актуальность настоящей работы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация и дизайн исследования

Работа выполнена с 2019 по 2023 гг. на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Набор клинического материала проводился на базе женских консультаций г. Махачкала.

При разработке протокола исследования учитывали положения Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 64-й Генеральной Ассамблеи WMA, г. Форталеза, Бразилия, 2013 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1964). Все этапы научно-исследовательской работы были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объект исследования:

- данные о заболеваемости БВ территориального отдела фонда обязательного медицинского страхования Республики Дагестан за 2015–2019 гг. (статистическое исследование)
- 352 женщин (эпидемиологическое исследование)
- 100 пациенток: 80 пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением ВПГ (клиническое исследование), и 20 – условно здоровых женщин для контроля лабораторных показателей.

Дизайн клинической части исследования: открытое, проспективное, рандомизированное сравнительное интервенционное контролируемое исследование в параллельных группах.

Расчет необходимого объема выборки, требуемого для данного клинического исследования, проводился с помощью программы G*Power. В расчет были приняты сведения о частоте РБВ по литературным источникам, которая составила 50%. Задача: доказать эффективность комплексного лечения РБВ у пациенток, инфицированных ВПГ, с применением комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов и клиндамицина гидрохлорида для снижения частоты рецидивов. В настоящем исследовании принимали допустимое (предполагаемое) значение частоты рецидивов 20%, поскольку ранее проведенных исследований с этим препаратом при изучаемой патологии нет. Критерий эффективности: частота БВ, выявленного на основе данных клинического и лабораторного исследования после проведенного лечения (через 12 мес.), который может иметь значение «успешное» (отсутствие рецидива БВ) или «не успешное» (наличие рецидива БВ). При расчете учитывали значения α – допустимая ошибка I рода – 0,05; β – допустимая ошибка II рода – 0,2, коэффициент распределения – 1/1. Для обеспечения не менее 80% мощности статистического теста для проведения данного исследования количество пациенток должно составлять не менее 36 как в опытной, так и в контрольной группах (всего 72 человека) (Рисунок 2.1). Для принятия указанной выборки необходимым условием является включение всей когорты пациентов intent-to-treat (получающие лечение) в статистический анализ.

Test family		Statistical test	
Exact		Proportions: Inequality, two independent groups (Fisher's exact test)	
Type of power analysis			
A priori: Compute required sample size – given α , power, and effect size			
Input Parameters		Output Parameters	
Tail(s) One		Sample size group 1 36	
Determine => Proportion p1 0.5		Sample size group 2 36	
Proportion p2 0.2		Total sample size 72	
α err prob 0.05		Actual power 0.8086814	
Power (1- β err prob) 0.80		Actual α 0.0269924	
Allocation ratio N2/N1 1			

Рисунок 2.1 – Расчет необходимого объема выборки от принятых допустимых различий (программа G*Power)

Отбор пациенток в группы исследования (Рисунок 2.2).

80 женщин с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ

•Критерии включения:

- возраст от 18 до 45 лет;
- установленный диагноз «рецидивирующий БВ» (1 и более повторных эпизодов БВ в течение года до включения в исследование)* и бессимптомное выделение ВПГ 1 и/или 2 типов**;
- наличие клинических проявлений БВ;
- допустимо включение лиц с ИППП, после их предварительной санации с подтверждением элиминации инфектов через 30 дней после лечения;
- наличие информированного согласия пациентки.

•Критерии исключения:

- беременность и кормление грудью; наличие ИППП, других инфекций нижнего отдела полового тракта; аномальные кровотечения из половых путей;
- противопоказания или гиперчувствительность к препарату клиндамицин и/или комплексу природных противомикробных пептидов и цитокинов;
- применение гормональных контрацептивов, любых интравагинальных лекарственных средствах или контрацептивов (кроме мужских презервативов); прием антибактериальных препаратов, сорбентов, пре- и пробиотиков менее чем за 3 мес. до включения в исследование;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология и эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз), печеночная или почечная недостаточность; острая психотическая продуктивная симптоматика (психоз, галлюцинация);
- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней перед включением в исследование.

•Критерии выхода из исследования:

- наступление беременности; аллергические реакции на используемые лекарственные препараты; желание пациентки завершить участие в исследовании.

Рисунок 2.2 – Критерии отбора пациенток в группы исследования

Диагноз «Бактериальный вагиноз» устанавливали на основании результатов гинекологического осмотра (обильные серовато-белые выделения); pH-метрии влагалищного содержимого ($\text{pH} > 4,5$); положительного аминного теста, микроскопии мазков – «ключевые клетки», анаэробные бактерии; результатов ПЦР в режиме реального времени – снижение доли лактобактерий в общей бактериальной массе ниже 80%, преобладание представителей анаэробной флоры (20-80%). Рецидивирующее течение БВ устанавливали, если обострение наступало как минимум через 3 месяца после лечения предыдущего эпизода заболевания*.

Диагноз «Бессимптомная форма генитального герпеса» выставляли на основании результатов ПЦР в режиме реального времени – выделении ДНК ВПГ в слизи цервикального канала (высокая чувствительность и специфичность $> 90\%$),

при отсутствии симптомов поражения кожи и видимых слизистых оболочек гениталий [37]**.

* Четких критериев для определения рецидивирующего бактериального вагиноза нет. В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течение 3 месяцев после курса лечения [66].

** ВПГ в мире инфицированы (т.е. в организме присутствует инфекция) более 90% людей, но клинически он проявляется у 20% [13]. Характерной особенностью герпес-вирусных инфекций является нахождение в организме человека в бессимптомном (латентном) состоянии – у 70% пациентов. При этом может наблюдаться бессимптомная реактивация инфекции с выделением вируса и высоким риском половой передачи [61]. Клиническая манифестация и обострение ВПГ связывают с иммунодефицитом, эпизодами стресса, наличием аутоиммунных или эндокринных заболеваний. Чаще всего ВПГ 2 типа поражает область гениталий, а ВПГ 1 типа – лицо. Но в последние годы отмечается рост инфицирования аногенитальной зоны ВПГ-1, особенно среди молодых женщин [3, 122].

80 пациенток, включенных в исследование, были распределены методом рандомизации на 2 группы:

- I (основная, n = 40) – получали комплексное лечение клиндамицина гидрохлоридом в сочетании с комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов;
- II (сравнения, n = 40) – получали стандартную терапию клиндамицина гидрохлоридом.

Комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов по своим клинико-фармакологическим характеристикам относится к топическим иммуномодуляторам с противовирусным, противомикробным и противогрибковым действием. Применяется в комплексном лечении герпетических заболеваний урогенитального тракта, осложненных бактериальной и другими вирусными инфекциями. Представляет собой белково-пептидный комплекс, получаемый из лейкоцитов крови свиней, и содержит супернатант

биоактивных молекул, секретируемый мононуклеарными клетками периферической крови. В составе комплекса содержится мощный и наиболее изученный антимикробный пептид протегрин 1 (действует на грамотрицательные, грамположительные бактерии, грибы, вирусы и простейшие, в том числе в отношении штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам) и цитокины – пептидные информационные молекулы, включающие хемокины, интерфероны, ИЛ и ФНО (обладают широким спектром влияния на клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета – макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры).

Клиндамицина гидрохлорид – антибиотик широкого спектра действия группы линкозамидов, оказывающий негативное воздействие на рост аэробных, микроаэрофильных и анаэробных бактерий. Клиндамицин применяли согласно клиническим рекомендациям [59].

Кроме того, была сформирована еще одна группа III ($n = 20$) – условно здоровые женщины репродуктивного возраста, которые соответствовали критериям включения в исследование. Им проводили весь перечень обследования для контроля лабораторных показателей.

Рандомизации пациенток с РБВ, инфицированных ВПГ, выполнена методом случайных чисел, сгенерированной программой Statistica с вероятностью попадания в группы, равной 50%.

После подписания пациентками информированного добровольного согласия заполнялась индивидуальная формализованная карта и выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование на 7–10 день менструального цикла (Рисунок 2.3).

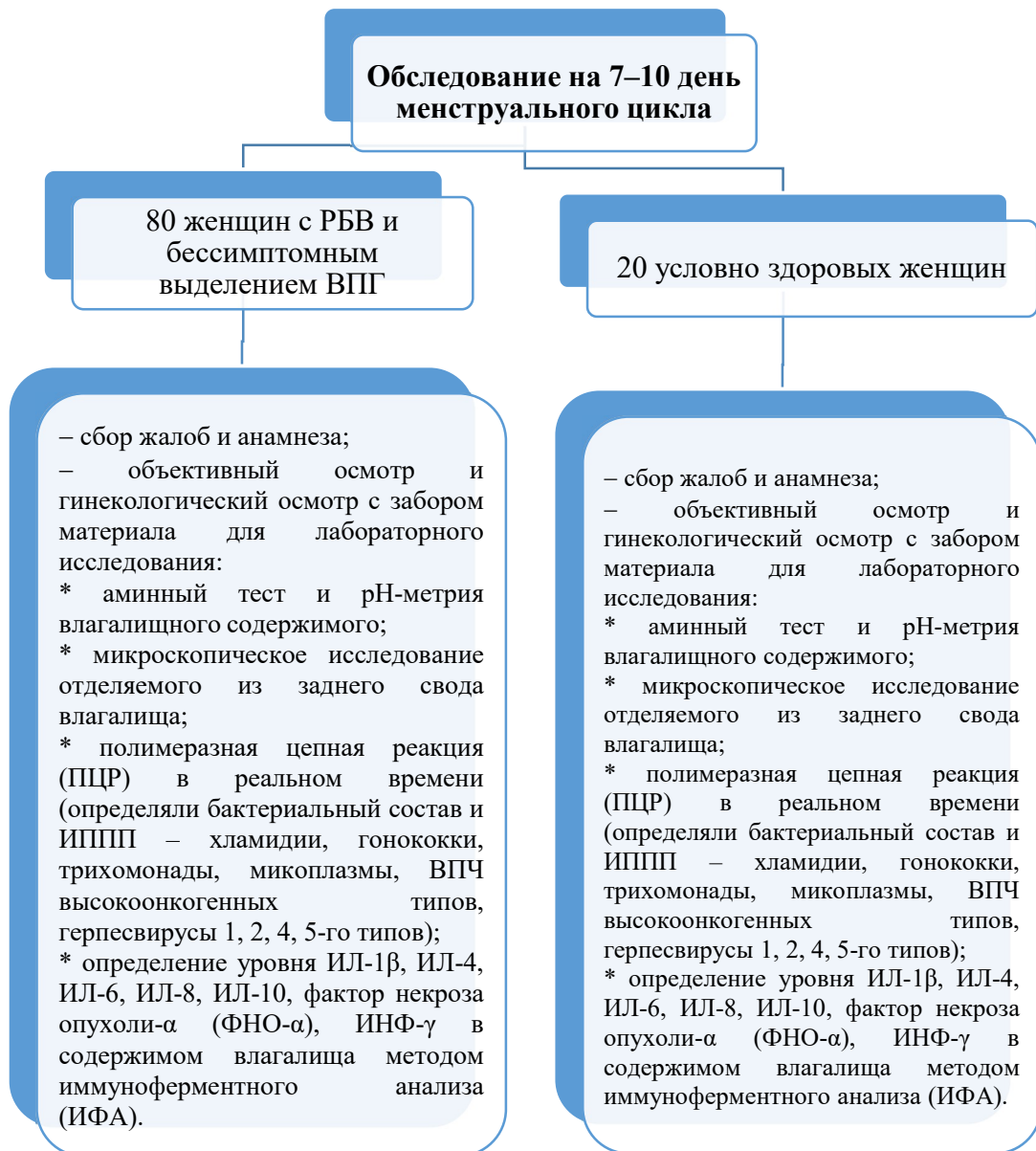


Рисунок 2.3 – Порядок обследования до лечения

После обследования пациенткам I и II групп проведено лечение (Рисунок 2.4).

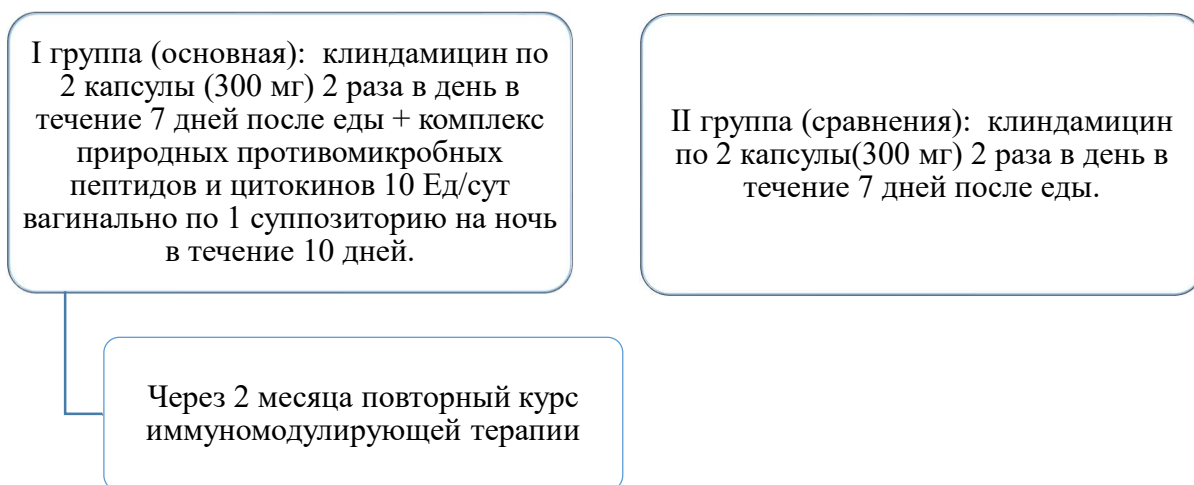


Рисунок 2.4 – Порядок лечения пациенток

Комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов использовали согласно инструкции по медицинскому применению препарата для профилактики рецидива вирусной инфекции 10 ЕД по 1 суппозиторию 1 раз в сутки, длительностью курса 10 дней с повторением курса через 2 месяца.

Из-за низкой эффективности применения метронидазола для лечения рецидивирующего БВ, был использован препарат клиндамицина гидрохлорид [6, 59, 75].

Учитывая присутствие бактериально-вирусных ассоциаций, наличие представителей облигатных и факультативных анаэробов, незначительное количество аэробов (<10%), для лечения повторных эпизодов БВ после курса лечения, мы использовали двухэтапный метод лечения, включающий антибактериальные препараты в комбинации с кортикостероидами и пробиотики, содержащие живые лиофилизированные лактобактерии не менее 1×10^8 КОЕ per vaginam [59].

На 7-10 день менструального цикла после первого курса лечения проводили клинико-лабораторные исследования. В I и II группах оценивали эффективность лечения, переносимость лекарственных средств (ЛС), нежелательные явления в период лечения. Содержание цитокинов определяли до и после второго курса лечения, у женщин контрольной группы – однократно (Рисунок 2.5).

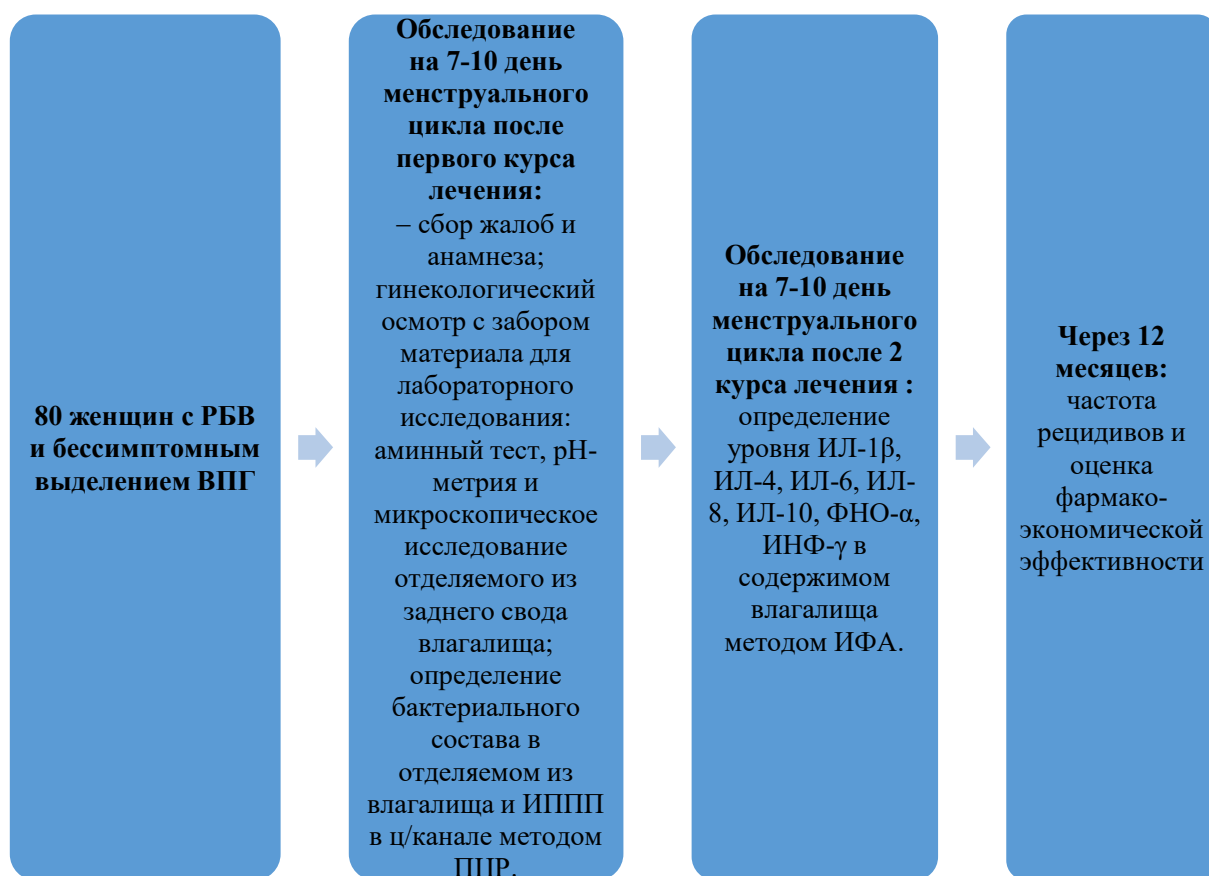


Рисунок 2.5 – Порядок обследования после лечения

Через 12 мес. оценивали частоту рецидивов в течение года после лечения и затраты на лечение.

2.2 Методы исследования

При сборе анамнеза учитывали следующие сведения: паспортные данные (фамилия, имя, отчество, дата рождения); адрес места жительства; контактный телефон; национальность; место работы; профессия; профессиональные вредности и вредные привычки; брачный статус; менструальная функция; паритет, исходы беременностей; количество половых партнеров в течение жизни и в настоящее время; используемые методы контрацепции; перенесенные ранее соматические, гинекологические заболевания и операции; наличие аллергии на лекарственные препараты; количество эпизодов БВ и полученное ранее лечение.

Регистрировали жалобы, характерные для БВ: характер выделений, зуд и жжение, дизурия, диспареуния.

Гинекологическое исследование включало оценку: наружных половых органов, слизистой оболочки влагалища и шейки матки в зеркалах, наружного зева шейки матки, количество выделений и их характер [21].

После осмотра выполняли забор материала для лабораторного исследования. Далее выполняли бимануальное обследование с оценкой состояния мышц тазового дна, глубины сводов влагалища; формы, консистенции и длины шейки матки; формы, консистенции, размеров, подвижности, болезненности матки; размеров и болезненности придатков матки.

2.3 Лабораторные методы исследования

Определение pH влагалищного содержимого

pH влагалищного содержимого определяли, применяя индикаторные тест-полоски компании «Кольпотест» (Биосенсор АН, Россия) и эталонную шкалу, входящую в комплект. Индикаторную бумажную полоску на 15 секунд помещали в отделяемое влагалища на створке извлеченного вагинального зеркала. После изменения окраски сенсорного элемента тест-полоски определяли значение pH путем сравнения цвета с эталонной цветовой шкалой (диапазон измерения от 3,0 до 7,0 с шагом 0,2–0,3–0,5) [68].

Аминный тест

На предметное стекло помещали каплю влагалищных выделений, добавляли одну каплю 10% раствора гидроксида калия. При появлении «рыбного» запаха тест считали положительным.

Микроскопия мазков влагалищного содержимого

Материал для исследования получали из заднего свода влагалища во время гинекологического осмотра, наносили ровным мазком на обезжиренное предметное стекло, затем фиксировали 96° спиртом. Микроскопию проводили в лаборатории, куда готовые препараты транспортировались в индивидуальной

упаковке (бумажный или полиэтиленовый пакет) с прикрепленным к нему направлением. Окраску мазков выполняли по Граму (генциановый фиолетовый карболовый раствор в течение 1–2 мин, раствор Люголя в течение 1 мин), обесцвечивали спиртом 10–20 сек, промывали водой и докрашивали водным раствором фуксина в течение 1–2 мин, затем высушивали. Микроскопию проводили в эмерсионной среде под увеличением $\times 400$ микроскопа с максимальной разрешающей способностью (Микромед с-13, «Микромед», Китай) [1].

За норму принимались следующие показатели: эпителий <15 единиц в поле зрения, флора – палочковая, лейкоциты <15 клеток в поле зрения. Оценивали наличие «ключевых» клеток.

Исследование микробного состава содержимого влагалища

Состав микрофлоры влагалища изучали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) (тест «Фемофлор 16», «Набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени (ФЕМОФЛОР®)», регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04663 от 07.07.2016, производитель: ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Материал для исследования получали с помощью одноразового стерильного зонда с боковых и задней стенок влагалища и помещали в пробирку типа «эппендорф» с транспортной средой. Пробирку закрывали и маркировали. После охлаждения ($+5^{\circ}\text{C}$) транспортировали в лабораторию в термоконтейнерах с хладагентами, помещая каждую пробирку в отдельную ячейку штатива. В карман термоконтейнера с наружной стороны отдельно от пробирок помещали направления. Выделение ДНК осуществлялось по стандартной методике, рекомендованной производителем [1].

Определяли следующие показатели: общая бактериальная масса, лактобактерии и основные группы УПМ: *Streptococcus* spp., *Staphilococcus* spp., *Enterobacterium* spp., *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium*

(*Fannyhessea*) *vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Candida* spp.

Результат включал абсолютное количество ДНК микроорганизмов (геном-эквивалент (ГЭ)/образец, пропорциональный количеству клеток микроорганизма), который выражали в виде десятичного логарифма ($\lg 10$) и относительного количества генетически родственных групп микроорганизмов в ОБМ ($\lg X - \lg \text{ОБМ}$) и в процентах [68].

Интерпретация результатов ПЦР-исследования проводилась на основании рекомендаций, изложенных в Новой медицинской технологии «Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин», разработанной НЦАГиП им. В.И. Кулакова и НИИАиГ им. Д.О. Отта (2011). Результаты оценивали путем определения вариантов биоценоза (абсолютный, условный нормоценоз или анаэробный/аэробный дисбиоз) на основании выделения долей *Lactobacillus* spp. (менее 80% 20-80% и менее 20% по отношению к ОБМ соответственно), *Ureaplasma* spp., *M. hominis* (10^4 ГЭ/мл) и присутствия одного или нескольких условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в количестве более 20% по отношению к ОБМ. Дисбаланс, вызванный сочетанием УПМ и *Candida* spp. на фоне снижения количества *Lactobacillus* spp., расценивали как смешанный дисбиоз.

Диагностическая чувствительность теста «Фемофлор 16» составляет 97%, специфичность – 97%, аналитическая чувствительность – не более 10 000 копий/мл.

Определение видов лактобактерий *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri* проводили методом ПЦР и представляли абсолютными значениями ($\lg 10$).

Патогенные микроорганизмы *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, герпесвирусы 1, 2, 4, 5-го типов определяли методом качественной ПЦР «Проба НК» (производитель ООО «ДНК-Технология», Россия). Результат обозначался «НЕ ВЫЯВЛЕНО» при отсутствии данных патогенов в половых путях или «ОБНАРУЖЕНО» при их наличии.

Определение концентрации цитокинов

Для исследования использовали материал, полученный после орошения влагалища 5 мл стерильного 0,9% физиологического раствора. Аспирировали смыв с помощью катетера Нелатона СН10, надетого на шприц. Содержимое переносили в одноразовые стерильные пробирки для центрифуги. Выполняли центрифугирование (1000 об/мин) в течение 20 мин. Затем фильтровали через стерильную целлюлозу с 0,2 мм ацетатной мембраной (VWS International, Lutterworth, UK) и замораживали до минус 80°C.

Образцы транспортировали в лабораторию ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень, МЗ РФ в термоконтейнерах с хладагентами. Пробирки помещались в штатив (каждая в отдельную ячейку). Отдельно от пробирок в карман термоконтейнера с наружной стороны помещались направления.

Цитокины определяли иммуноферментным методом, используя наборы ELISA фирмы «Цитокин». Проводили подготовку реагентов, добавляли по 100 мкл стандартов, контролей и образцов в соответствующие лунки микропланшета, инкубировали в течение 2 часов при температуре 37°C. Удаляли жидкость из лунок, добавляли по 100 мкл реагента А рабочего раствора в каждую лунку и инкубировали еще в течение 1 часа при 37°C. Аспирировали содержимое лунок, промывали их с использованием 350 мкл буфера для промывок на одну лунку 3 раза, выжидая 1–2 мин между циклами. Затем в каждую лунку вносили по 100 мкл реагента В рабочего раствора и инкубировали в течение 30 мин. при 37 ° С. Повторяли промывание лунок 4 раза, добавляли 90 мкл раствора субстрата в каждую лунку и выдерживали в течение 15–25 минут при 37°C. Далее добавляли 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку, перемешивали и определяли относительную плотность с помощью микропланшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм (BioTek, США), использовали длину волны сравнения 620 нм (или 690 нм) [1]. Референсные значения и диапазон измерений представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Результаты измерений цитокинов

Показатель	Среднее значение, пг/мл	Диапазон измерений, пг/мл	Чувствительность, пг/мл
ИЛ-1 β	Менее 49	0-250	5,0
ИЛ-4	Менее 52	0-100	5,0
ИЛ-6	Менее 42	0-300	5,0
ИЛ-8	Менее 70	0-250	7,0
ИЛ-10	Менее 240	0-500	20,0
ФНО- α	Менее 54	0-250	5,0
ИНФ- γ	Менее 10	0-1000	5,0

2.4 Оценка фармако-экономической эффективности

По окончании лечения была проведена фармако-экономическая оценка разработанного метода лечения с использованием анализа «затраты-эффективность» с вычислением инкрементального коэффициента:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \text{ где:}$$

CEA – соотношение затраты-эффективность (показывает затраты, приходящиеся на 1 вылеченную пациентку)

DC – прямые затраты

IC – непрямые затраты

Ef – эффективность лечения (процент вылеченных пациенток).

Кроме того, учитывались расходы дополнительного курса лечения (т.е. рецидивов БВ в течение года). Результатом анализа являлся инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность», рассчитываемый по формуле:

$$ICER = Cost (1) - Cost (2) / Ef(1) - Ef(2), \text{ где:}$$

ICER – инкрементальный коэффициент «затраты- эффективность»; Cost (1), Cost (2) – соответственно затраты на анализируемого и стандартного лечения, руб.; Ef(1), Ef(2) – соответственно показатели эффективности анализируемого и стандартного лечения.

В случае отрицательной разницы коэффициентов делался вывод о том, что первый из вариантов лечения более экономичен и наоборот.

Для анализа «затраты-эффективность» рассчитывались только прямые немедицинские затраты.

2.5 Статистические методы исследования

Полученные данные заносили в таблицу Excel (база данных) и подвергали статистическому анализу при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft, USA).

Нормальность распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением представляли в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Доля их оценивалась в процентах. При ненормальном распределении показателей использовали медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q25 – Q75). Также оценивали частоту встречаемости признаков с дискретными значениями.

Качественные переменные сравнивали, используя критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона для независимых выборок и Мак-Немара, Кохрана – для зависимых. Количественные переменные сравнивали, используя критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок и парный Т-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона и Фридмана для зависимых выборок [1]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценку связей выполняли с применением параметрического коэффициента Пирсона и непараметрического коэффициента Спирмена. Сила корреляции оценивалась как слабая при r меньше или равно 0,29; умеренная – в значении от 0,30 до 0,49, сильная – более 0,50. Также применяли методы многомерного анализа: множественный регрессионный и дискриминантный анализ [68].

Количественная оценка взаимосвязи лечебного фактора и исхода оценивалась по величине отношения шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = AD/BC$, где:

A – число лиц из группы, имеющих изучаемый признак;

C – не имеющих;

B – число лиц из группы женщин, имеющих изучаемый признак;

D – не имеющих.

Для проверки гипотезы достоверности различий между группами использовали χ^2 для четырехпольной таблицы.

Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ по методу Woolf (Реброва О.Ю., 2002; Банержи А., 2007). Для этого рассчитывали нижнюю и верхнюю границы ДИ по формуле: $\ln(\text{ОШ}) \pm t \times \sqrt{1/A + 1/B + 1/C + 1/D}$, где

t – коэффициент доверия ($t=1,96$ при $V=95\%$).

После преобразования нижней и верхней границы путем обратного логарифмирования ($\exp$) получали ДИ. Если ДИ для ОШ включал 1,0, то анализируемый признак не имел значимости. Если все значения ДИ были выше 1,0, то изучаемый признак (лечебный фактор) являлся значимым в наступлении позитивного исхода.

Выявление ассоциации между рецидивами заболевания до и после лечения и уровнями цитокинов во влагалищном содержимом применяли метод построения логит-регрессионных моделей [36]. Для выявления предикторов рецидива БВ определяли модель с наилучшей прогностической силой, анализировали чувствительность и специфичность моделей, определяли порог отсечения.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Показатели заболеваемости бактериальным вагинозом в Республике Дагестан

Заболеваемость БВ в Республике Дагестан в течение 5 лет (за период с 1 января 2015 по 31 декабря 2019 гг.) составила 26 105 выявленных случаев согласно коду МКБ-10 N89 – Другие невоспалительные болезни влагалища. Среднее число заболевших в течение одного года составило 5 221 случая, или 10,3% пациенток от общего числа обратившихся за медицинской помощью в женские консультации по поводу патологических выделений из влагалища (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Заболеваемость бактериальным вагинозом в Республике Дагестан в 2015–2019 гг.

2015-2019 гг.	Число обратившихся пациенток, абс*	Число пациенток с диагнозом N89, абс	Доля пациенток с диагнозом N89, %
В среднем за год	50 699	5 221	10,3

Примечание: * число обратившихся пациенток с жалобами на обильные вагинальные выделения (N76.0, B37.3 и N89).

Возрастная структура пациенток с БВ приведена в Таблице 3.2. Наибольшее число заболевших БВ приходится на репродуктивный возраст от 26 до 35 лет, суммарно 59,9% от общего количества выявленных случаев.

Таблица 3.2 – Число женщин с бактериальным вагинозом в Республике Дагестан в зависимости от возраста в 2015 – 2019 гг.

Возраст, лет	Диагноз N89, абс	Доля, %
19–25	6 056	23,2
26–30	8 249	31,6
31–35	7 387	28,3
36–45	4 412	16,9
Всего	26 105	100,0

Стратификация по возрастным группам показала, что лидирующее место по числу заболевших занимали пациентки от 26 до 30 лет – 31,6%, на втором – от 31 до 35 лет – 28,3%, на третьем – от 19 до 25 лет – 23,2%.

За период с 2015 по 2019 годы отмечался рост заболеваемости БВ по всем возрастным группам в среднем за год от 9,4 до 17,2% (Таблица 3.3). Среднегодовой прирост заболеваемости БВ был наиболее высоким у женщин 26–30 лет. Его значение в этом возрасте возросло почти в два раза – с 61,1 до 113,6 наблюдений на 100 тыс. женщин.

Таблица 3.3 – Заболеваемость бактериальным вагинозом в Республике Дагестан в динамике за 2015–2019 гг. (на 100 тыс. женщин фертильного возраста)

Возрастная группа, лет	Годы					Среднегодовой прирост, %
	2015	2016	2017	2018	2019	
19–25	29,4	16,4	51,5	46,7	51,1	14,8
26–30	61,1	45,7	94,2	92,8	113,6	17,2
31–35	56,9	28,2	77,6	100,3	102,0	15,9
36–45	26,8	13,1	28,8	42,5	39,4	9,4
Всего	174,2	103,4	252,1	282,3	306,1	57,3

Анализ заболеваемости по территориально-климатическим зонам показал следующее: в горной зоне Республики Дагестан наибольшая заболеваемость БВ отмечена в высокогорных районах (532,1 случаев), а наименьшая – во внутригорье (60,2 случаев). При сравнении высокогорной и равнинной местностей наблюдалось преобладание этого показателя в горной местности (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Заболеваемость БВ по территориально-климатическим зонам (на 100 тыс. женщин фертильного возраста)

Возраст	Равнина	Предгорье	Внутригорье	Высокогорье
19–25	90,3	51,1	14,2	92,8
26–30	169,2	62,9	24,0	123,6
31–35	103,5	43,2	15,6	244,9
36–45	46,7	25,5	6,4	70,8
Всего	409,7	182,7	60,2	532,1

Структура заболеваемости БВ по возрастам в разных территориально-климатических зонах показала, что у жительниц равнины этот показатель выше в 2

раза по сравнению с жительницами предгорья, а у жительниц высокогорья – в 3 раза (Таблица 3.4). Реже БВ встречался у жительниц внутригорья.

Максимальная заболеваемость БВ отмечена на равнинных местностях в возрасте до 30 лет, а в высокогорье – старше 31 лет.

Таким образом, заболеваемость БВ в Республике Дагестан в течение 5 лет в среднем за год составила 10,3% (5221 случаев), что отражает низкую обращаемость пациенток за медицинской помощью, а также, возможно, имеет место недоучет заболеваемости в связи с особенностями кодирования (отсутствие данной нозологической единицы в МКБ-10). Наибольшей заболеваемостью отличаются пациентки от 26 до 30 лет (113,6 на 100 тыс. ЖДВ), проживающие на равнинной местности (42,5%). Их доля в возрастной структуре является максимальной (31,6%) с наиболее высоким среднегодовым приростом в течение 5 лет – 17,2%.

Географические и национальные особенности жительниц Республики Дагестан свидетельствуют об актуальности внедрения эффективных стратегий выявления и лечения БВ независимо от их места проживания и отдаленности от специализированных медицинских центров. Это позволит снизить заболеваемость БВ, улучшить качество жизни женщин, сохранить репродуктивный потенциал и, возможно, уменьшить количество осложнений БВ и экономические затраты на их лечение.

3.2 Общая характеристика пациенток

3.2.1 Демографические и социальные показатели

Пациентки, включенные в клиническую часть исследования, были в возрасте от 19 до 45 лет, который в среднем составил 31,8 (SD 5,3) лет без статистически значимых различий между группами ($p_{I-II}=0,92$, $p_{I-III}=0,95$, $p_{II-III}=0,99$). Возрастная структура обследованных представлена в Таблице 3.5. Наиболее часто РБВ при бессимптомном выделении ВПГ встречался у пациенток в возрастной категории от 26 до 30 лет – 35%.

Таблица 3.5 – Возрастная структура обследованных женщин, n (%)

Возраст	Группы								
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
19–25	3	7,5	0,62	2	5	0,96	1	5	0,46
26–30	14	35	0,60	13	32,5	0,94	8	40	0,47
31–35	12	30	0,74	13	32,5	0,35	6	30	0,44
36–45	11	27,5	0,56	12	30	0,31	5	25	0,48

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

Брачный статус и особенности полового поведения (количество половых партнеров) представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Семейное положение и количество половых партнеров, n (%)

Варианты ответов	Группы								
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Семейное положение									
Замужем	24	60	0,71	22	55	0,46	13	65	0,66
Разведена	16	40		18	45		7	35	
Количество половых партнеров									
1	34	85	0,49	32	80	0,27	18	90	0,72
2 и более	6	15	0,18	8	20	0,09	2	10	0,29

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

В среднем более половины обследованных пациенток были замужем 59% (59/100). На долю женщин, состоящих в браке, приходилось в I и II группах 60% (24/40) и 55% (22/40) соответственно, в III группе – 65% (13/20) без статистически значимой разницы (Таблица 3.6). Подавляющее большинство женщин были моногамны. Два и более половых партнеров в течение жизни имели 15% (6/40) и 20% (8/40) пациенток в I и II группах, 10% (2/20) – в III группе, при отсутствии статистически значимой разницы между ними.

Анализ местности постоянного проживания пациенток показал, что сельских жительниц было больше, чем городских – 52,5% (21/40) и 55% (22/40) в I и II группах соответственно, в III – 40% (8/20), $p_{I-III}=0,37$, $p_{II-III}=0,28$ и $p_{I-II}=0,83$ (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Место постоянного проживания, n (%)

Место жительства	Группы								
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Сельская местность	21	52,5	0,37	22	55	0,28	8	40	0,83
Город	19	47,5		18	45		12	60	

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

Сведения об образовании и трудовой деятельности представлены в Таблице 3.8. Служащие со средним или высшим профессиональным образованием преобладали: в I группе – 57,5% (23/40), во II – 52,5% (21/40) и в III – 70% (14/20).

Большинство обследованных работали в сфере торговли и услуг 35% (35/100), науки и образования 29% (29/100), неработающие составили 21% (21/100).

Таблица 3.8 – Образование и трудовая деятельность, n (%)

Варианты ответов	Группы									Всего (n = 100)	
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***		
	абс.	%		абс.	%		абс.	%			
Образование											
Начальное	1	2,5	0,66	0	0	0,33	1	5	0,32	2	2
Среднее	16	40	0,24	19	47,5	0,08	5	25	0,51	40	40
Высшее	23	57,5	0,35	21	52,5	0,19	14	70	0,66	58	58
Сфера деятельности											
Наука и образование	12	30	0,83	10	25	0,67	7	35	0,76	29	29
Торговля, услуги	12	30	0,77	18	45	0,37	5	25	0,46	35	35
Госслужба и госуправление	6	15	0,8	5	12,5	0,49	4	20	0,53	15	15
Не работают	10	25	0,67	7	17,5	0,82	4	20	0,42	21	21

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

Вредные привычки (табакокурение и употребление алкоголя) встречались в единичных случаях у пациенток двух групп (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Вредные привычки у пациенток групп наблюдения, n (%)

Вредные привычки	Группы								
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Табакокурение	1	2,5	0,32	0	0	-	0	0	0,32
Употребление алкоголя	1	2,5	0,32	1	2,5	0,32	0	0	1

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

Отсутствие вредных привычек, возможно, связано с особенностями региона и местного вероисповедания.

3.2.2 Акушерско-гинекологической анамнез

У более чем половины обследованных женщин не отмечено нарушений менструальной функции (72/100, 72%). Но пациентки с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ чаще жаловались на нерегулярный менструальный цикл, хотя статистически значимой разницы по сравнению со здоровыми женщинами не выявлено (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Менструальная функция, n (%)

Варианты ответов	Группы									Всего (n = 100)	
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***		
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Регулярный	29	72,5	0,84	28	70	0,69	15	75	0,81	72	72
Гипоменорея	7	17,5	0,81	5	12,5	0,80	3	15	0,54	15	15
Гиперменорея	4	10	0,60	5	12,5	0,80	3	15	0,73	12	12
Олигоменорея	7	17,5	0,42	6	15	0,58	2	10	0,77	15	15
Дисменорея	5	12,5	0,80	7	17,5	0,81	3	15	0,53	15	15
Нерегулярный	11	27,5	0,84	12	30	0,69	5	25	0,80	28	28

Примечание: p* – сравнение данных I и III групп до лечения; p** – сравнение данных II и III групп до лечения; p*** – сравнение данных I и II групп до лечения.

В Таблице 3.11 приведены сведения о возрасте наступления менархе и коитархе. Эти показатели составили 12,7 (SD 0,8) и 19,8 (SD 3,7) лет соответственно. Возраст менархе между группами был сопоставим, тогда как наблюдались различия в возрасте инициирования половой жизни: 18,8 (SD 3,0), 19,7 (SD 4,6) и 20,8 (SD 3,7) лет, $p_{I-III}=0,05$.

Таблица 3.11 – Сведения о возрасте менархе и коитархе, лет (M (SD), %

Возраст	Группы						Всего (n = 100)
	I (n = 40)	p*	II (n = 40)	p**	III (n = 20)	p***	
Менархе, M (SD)	12,7 (0,9)	0,84	12,7 (0,7)	1	12,7 (0,9)	0,78	12,7 (0,8)
Коитархе, M (SD)	18,8 (3,0)	0,05	19,7 (4,6)	0,35	20,8 (3,6)	0,30	19,8 (3,7)
Коитархе до 18 лет, n (%)	19 (47,5)	0,03	22 (55)	0,006	4 (20)	0,51	45 (45)

Примечание: p* – сравнение данных I и III групп до лечения; p** – сравнение данных II и III групп до лечения; p*** – сравнение данных I и II групп до лечения.

Частота РБВ при бессимптомном выделении ВПГ была выше в 2,6 раза среди пациенток с ранним началом половой жизни – 47,5% (19/40) и 55% (22/40) против 20% (4/20) соответственно, $p_{I-III}=0,03$, $p_{II-III}=0,006$ и $p_{I-II}=0,51$.

Сведения о паритете представлены в Таблице 3.12. Количество пациенток, имевших роды в анамнезе, было 96% (96/100). Артифициальные аборт и самопроизвольные выкидыши имели 93% (93/100) и 67% (67/100) соответственно.

Таблица 3.12 – Сведения о паритете, n %

Паритет	Группы									Всего (n = 100)	
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***		
	абс.	%		абс.	%		абс.	%			
Роды	39	97,5	0,32	38	95	0,52	18	90	0,56	96	96
Аборты	36	90	0,66	39	97,5	0,38	18	90	0,61	93	93
Выкидыши	30	75	0,14	26	65	0,38	11	55	0,49	67	67

Примечание: p^* – сравнение данных I и III групп до лечения; p^{**} – сравнение данных II и III групп до лечения; p^{***} – сравнение данных I и II групп до лечения.

У женщин, включенных в исследование, было 479 беременностей, из них 397 – в группах с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ, 82 – в группе здоровых (Таблица 3.13). Завершились родами 235 (49,1%) случаев беременностей в общей выборке, из них в I группе – 54,9% (122/222), во II – 42,3% (74/175), в III – 47,6% (39/82), $p_{I-III}<0,001$, $p_{II-III}=0,72$ и $p_{I-II}<0,001$.

Суммарное количество искусственных (легальных) абортов составило 177 (36,9%) от числа всех беременностей, в том числе в группе I – 31,5% (70/222), во II – 42,3% (74/175), в III – 40,2% (33/82), $p_{I-III}=0,66$, $p_{II-III}=0,38$ и $p_{I-II}=0,61$. Также было сопоставимо и суммарное количество самопроизвольных выкидышей.

Таблица 3.13 – Сведения о беременностях и их исходах, n (%)

Паритет	Группы								Всего (n = 100)	
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)			
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		
Беременности, всего, из них:	222		0,002	175		0,52	82		<0,001	479
Роды ^α	122	54,9	<0,001	74	42,3	0,72	39	47,6	<0,001	235 49,1
Аборты ^α	70	31,5	0,66	74	42,3	0,38	33	40,2	0,61	177 36,9
Выкидыши ^α	30	5,8	0,14	27	15,4	0,38	11	13,4	0,49	68 14,2

Примечание: ^арасчет выполнен по отношению к количеству беременностей в каждой группе; p^* – сравнение данных I и III групп до лечения, p^{**} – сравнение данных II и III групп до лечения, p^{***} – сравнение данных I и II групп до лечения.

Сведения из анамнеза о гинекологических заболеваниях представлены в Таблице 3.14. У каждой пятой пациентки были случаи цервицита, у каждой десятой – хронического аднексита и миомы матки. ИППП в анамнезе представлены трихомониазом и хламидийной инфекцией. Ни по одной из нозологий статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 3.14 – Сведения о перенесенных гинекологических заболеваниях, n (%)

Гинекологические заболевания	Группы								Всего (n = 100)		
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***	абс.	%
	абс.	%		абс.	%		абс.	%			
Цервицит	11	27,5	0,26	9	22,5	0,48	3	15	0,61	23	23
Хронический аднексит	4	10	0,47	5	12,5	0,31	1	5	0,73	10	10
Кандидозный вульвовагинит	2	5	0,52	1	2,5	0,32	2	10	0,56	5	5
Миома матки	3	7,5	0,42	4	10	0,60	3	15	0,70	10	10
Бесплодие I и II	4	10	0,47	3	7,5	0,70	1	5	0,70	8	8
Трихомониаз	1	2,5	0,66	2	5	1	1	5	0,56	4	4
Хламидийная инфекция	1	2,5	0,32	0	0	-	0	0	0,32	1	1

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

Сведения об использовании методов контрацепции представлены на Рисунке 3.1, где показано, что пациентки использовали барьерный метод только в 10% (4/40) и 12,5% (5/40) наблюдений соответственно, в группе контроля – 15% (3/20). Наиболее распространенным методом предупреждения нежеланной беременности был прерванный половой акт – 81% (81/100), при отсутствии значимых отличий между группами ($p_{I-II}=0,56$, $p_{I-III}=0,39$ и $p_{II-III}=0,67$).

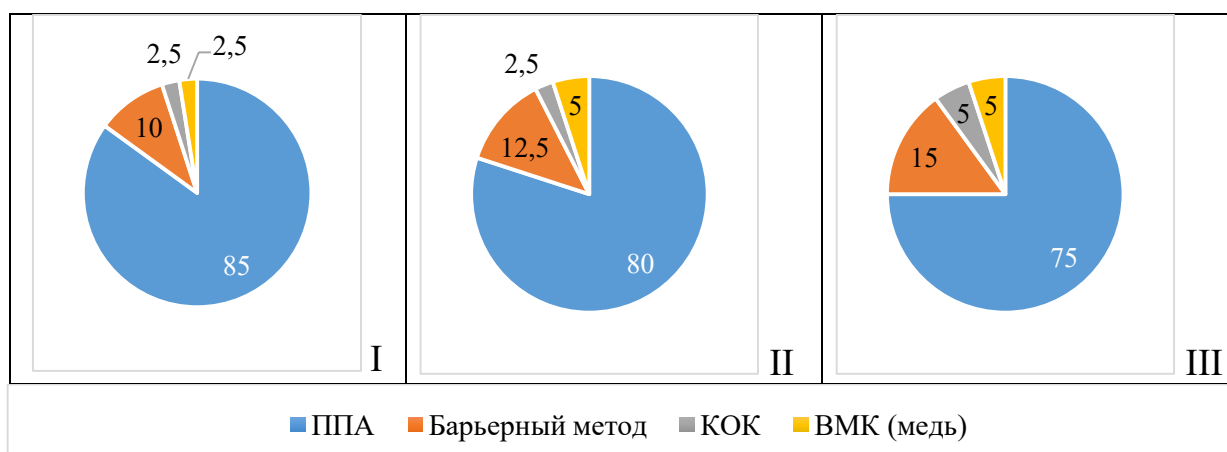


Рисунок 3.1 – Используемые методы контрацепции среди обследованных женщин. Примечание: статистическая значимость различий между группами $p > 0,05$. ППА – прерванный половой акт, КОК – комбинированные оральные контрацептивы, ВМК – внутриматочные контрацептивы.

Внутриматочные контрацептивы и КОК пациентки использовали редко и с сопоставимой частотой.

3.2.3 Соматический анамнез обследованных женщин

Сведения о соматических заболеваниях представлены в Таблице 3.15. Чаще всего встречались заболевания мочевыделительной (хронический пиелонефрит) – 40% (40/100) и дыхательной систем (хронический бронхит, бронхиальная астма) – 28% (28/100), в меньшей степени заболевания желудочно-кишечного тракта – гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 10% (10/100).

Таблица 3.15 – Сведения о перенесенных соматических заболеваниях, n (%)

Соматические заболевания	Группы									Всего (n = 100)	
	I (n = 40)		p*	II (n = 40)		p**	III (n = 20)		p***		
	абс	%		абс	%		абс	%		абс	%
Болезни органов дыхания	11	27,5	0,84	12	30	0,69	5	25	0,81	28	28
Болезни желудочно-кишечного тракта	5	12,5	0,77	3	7,5	0,76	2	10	0,46	10	10
Болезни сердечно-сосудистой системы	9	22,5	0,48	11	27,5	0,19	3	15	0,30	23	23
Болезни мочевой системы и мочевыводящих путей	20	50	0,004	17	42,5	0,02	3	15	0,51	40	40
Болезни органов кроветворения	6	15	0,39	8	20	0,68	5	25	0,56	19	19

Примечание: p*– сравнение данных I и III групп до лечения; p**– сравнение данных II и III групп до лечения; p***– сравнение данных I и II групп до лечения.

У пациенток с бессимптомным выделением ВПГ и хроническим пиелонефритом в анамнезе, частота РБВ была выше в 3,1 раза, $p_{I-III}=0,004$ и $p_{II-III}=0,02$.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что у пациенток, включенных в исследование, отсутствовали статистически значимые различия по социально-демографическим показателям, возрасту менархе, паритету, используемым методам контрацепции, гинекологическим и соматическим заболеваниям. В то же время статистически значимо больше было пациенток с ранним коитархе по сравнению с пациентками, начавшими половую жизнь в возрасте старше 18 лет (в 2,6 раза), и больше было пациенток с хроническим

пиелонефритом в анамнезе, чем без него (в 3,1 раз), что можно расценить как факторы риска БВ.

3.3 Факторы риска рецидивирующего течения бактериального вагиноза при бессимптомном выделении вируса простого герпеса

Для выявления факторов риска, влияющих на частоту РБВ, при бессимптомном выделении ВПГ был выполнен многомерный регрессионный анализ зависимости заболевания от полученных социальных и анамнестических показателей (Таблица 3.16).

Таблица 3.16– Факторы риска рецидивирующего бактериального вагиноза при бессимптомном выделении вируса простого герпеса

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст 25–35 лет	0,80 (0,28–2,30)	>0,05
Семейное положение (развод)	0,73 (0,26–2,02)	>0,05
Количество половых партнеров (2 и более)	0,52 (0,11–2,52)	>0,05
Место жительства (село)	1,74 (0,64–4,73)	>0,05
Раннее начало половой жизни (до 18 лет)	4,21 (1,29–13,70)	<0,01
Хронический пиелонефрит	4,88 (1,32–17,97)	<0,01
Не использовали средства контрацепции	0,72 (0,18–2,94)	>0,05

Примечание: по результатам многомерного регрессионного анализа

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Наиболее значимыми факторами риска РБВ у пациенток с бессимптомным вирусовыделением определены раннее начало половой жизни (ОШ = 4,21; 95% ДИ: 1,29–13,70, $p < 0,01$) и хронический пиелонефрит (ОШ = 4,88; 95% ДИ: 1,32–17,97, $p < 0,01$).

3.4 Результаты клинических и лабораторных методов исследования у пациенток при бессимптомном выделении ВПГ до лечения

3.4.1 Результаты клинического обследования пациенток до лечения

Опрос пациенток при первичном осмотре в I и II группах выявил наличие жалоб на обильные выделения у 82,5 и 85% из них соответственно, на диспареунию у – 80 и 57,5% соответственно без статистически значимой разницы между ними (Таблица 3.17). На зуд и жжение во влагалище, а также дизурию жаловались незначительное количество пациенток.

Таблица 3.17 – Субъективные симптомы заболевания до лечения, n (%)

Жалобы	Группы		p
	I, n=40	II, n=40	
Обильные выделения	33 (82,5)	34 (85)	0,38
Зуд и жжение	3 (7,5)	4 (10)	0,09
Дизурия	5 (12,5)	0	0,16
Диспареуния	32 (80)	23 (57,5)	0,42

Примечание: p – сравнение показателей I и II групп до лечения.

При осмотре наружных половых органов и влагалища патологических изменений и признаков воспаления не обнаружено.

Оценка по критериям Амсея (Таблица 3.18) показала наличие патологических выделений, положительного аминного теста и сдвиг pH влагалищного секрета в щелочную сторону без статистически значимых различий между группами.

Таблица 3.18– Результаты оценки клинической картины по критериям Амсея до лечения, n (%), M (SD)

Показатели	Группы			
	I, n=40	II, n=40	p	III (n = 20)
Патологические выделения, n (%)	34 (85)	34 (85)	0,76	-
Аминный тест, n (%)	32 (80)	33 (82,5)	0,42	
pH содержимого влагалища, M (SD)	5,3 (0,58) *	5,3 (0,55) *	0,63	3,83 (0,50)
«Ключевые клетки», n (%)	39 (97,5)	38 (95)	1,0	-

Примечание: p – разница результатов между I и II группами до лечения, $p^* < 0,001$ по сравнению с III группой до лечения.

У пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ рН влагалищного содержимого был значимо выше в сравнении со здоровыми, $p < 0,001$.

При микроскопии влагалищных мазков выявлены особенности, типичные для БВ – наличие «ключевых клеток» практически у всех пациенток в 97,5 и 95% наблюдений соответственно.

3.4.2 Результаты лабораторного исследования до лечения

При микроскопии влагалищных мазков выявлено наличие анаэробных бактерий у 100% (80/80) пациенток $p=0,96$ (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Результаты микроскопического исследования отделяемого из влагалища до лечения, n (%)

Показатели	Группы		p
	I, n=40	II, n=40	
Анаэробные бактерии, n (%)	40 (100)	40 (100)	0,96

Примечание: p – разница показателей между I и II группами до лечения.

Анализ микробиоты влагалища (качественного и количественного состава) методом ПЦР в режиме реального времени показал сопоставимое содержание общей бактериальной массы (ОБМ) во влагалище у пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ в сравнении со здоровыми (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Общая бактериальная масса, содержание и структура лактобактерий во влагалище пациенток до лечения, M (SD) lg10

Характеристика	Группы					
	I, n=40	p ¹	II, n=40	p ²	p ³	III, n=20
ОБМ	7,01 (0,75)	0,59	7,02 (0,63)	0,58	0,97	7,11 (0,56)
<i>Lactobacillus</i> spp.	4,7 (1,3)	<0,001	4,8 (1,27)	<0,001	0,9	6,81 (0,75)
<i>L. crispatus</i>	2,5 (2,3)	0,002	2,6 (2,6)	0,004	0,8	5,16 (3,12)
<i>L. iners</i>	3,7 (2,1)	0,01	3,9 (2,1)	0,05	0,6	2,49 (2,82)
<i>L. jensenii</i>	1,1 (2,0)	0,02	1,3 (2,2)	0,04	0,6	3,0 (3,12)
<i>L. gasseri</i>	1,4 (2,1)	0,07	1,4 (2,3)	0,07	0,9	2,97 (3,37)

Примечания: p¹ – сравнение результатов I и III групп до лечения; p² – сравнение результатов II и III групп до лечения; p³ – сравнение результатов I и II групп до лечения.

Однако у пациенток I и II групп концентрация лактобактерий во влагалище статистически значимо была меньше. При этом наблюдалось увеличение содержания *L. iners* у женщин с РБВ и ВПГ ($p < 0,05$).

Отмечено, что во влагалище у здоровых женщин преобладали *L. crispatus* 75% (15/20), а у пациенток с РБВ их было меньше без статистически значимой разницы между I и II группами – 55 и 52,5% соответственно. *L. iners* встречались статистически значимо чаще у пациенток с РБВ и ВПГ 77,5% (31/40) и 80% (32/40), $p_{I-III}=0,02$, $p_{II-III}=0,01$ и $p_{I-II}=0,79$ (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Структура видов лактобактерий во влагалище у пациенток до лечения, n (%)

Лактобактерии	Группы									Всего (n = 100)	
	I, n=40		p*	II, n=40		p**	p***	III, n=20			
	абс	%		абс	%			абс	%	абс	%
L. crispatus	22	55	0,12	21	52,5	0,08	0,83	15	75	58	58
L. iners	31	77,5	0,02	32	80	0,01	0,79	9	45	72	72
L. jensenii	9	22,5	0,05	11	27,5	0,11	0,61	10	50	30	30
L. gasseri	13	32,5	0,37	11	27,5	0,07	0,63	9	45	33	33

Примечания: p*– сравнение результатов I и III групп до лечения; p**– сравнение результатов II и III групп до лечения; p***– сравнение результатов I и II групп до лечения.

Микробный состав влагалища у пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ характеризовался статистически значимым увеличением доли анаэробных бактерий различных видов, таких как *G. vaginalis* + *Pr. bivia* + *Porphyromonas* spp., *A. vaginae*, *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp. + *Dialister* spp., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и др. (Таблица 3.22.). Их доля в структуре микробиоты была в 25 раз выше по сравнению с группой контроля. Также статистически значимо выше была концентрация бактерий аэробной группы – *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphilococcus* spp. *A. vaginae* присутствовал только у пациенток с РБВ, также как и разнообразные УПМ других групп. Представители группы микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *parvum*) встречались в сопоставимой концентрации во всех трех группах.

Таблица 3.22 – Содержание микроорганизмов во влагалище у пациенток до лечения, М (SD) lg10

Микроорганизмы	Группы					
	I, n=40	p*	II, n=40	p**	p***	III, n=20
<i>Enterobacterium</i> spp.	1,36 (2,04)	0,001	0,95 (1,72)	0,02	0,22	0,17 (0,52)
<i>Streptococcus</i> spp.	1,09 (1,75)	0,01	1,15 (1,66)	0,01	0,88	0,28 (0,69)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1,06 (1,79)	0,001	1,13 (1,71)	<0,001	0,90	0,04 (0,18)
<i>G.vaginalis</i> + <i>Pr. bivia</i> + <i>Porphyrromonas</i> spp.	5,43 (2,45)	<0,001	5,24 (2,56)	<0,001	0,74	0,21 (0,65)
<i>Eubacterium</i> spp.	3,95 (3,33)	<0,001	3,97 (3,18)	<0,001	0,98	0
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	2,94 (2,89)	<0,001	3,09 (2,87)	<0,001	0,83	0
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veilonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	4,14 (3,0)	<0,001	3,94 (3,01)	<0,001	0,77	0
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	3,31 (2,94)	<0,001	3,36 (2,84)	<0,001	0,93	0
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	3,77 (2,76)	<0,001	3,47 (2,93)	<0,001	0,65	0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2,4 (2,72)	<0,001	2,5 (2,91)	<0,001	0,87	0,3 (0,92)
<i>A. vaginae</i>	4,97 (2,56)	<0,001	5,13 (2,43)	<0,001	0,77	0
<i>Candida</i> spp.	0,69 (1,51)	0,1	0,54 (1,29)	0,21	0,64	0,22 (0,67)
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,46 (1,37)	0,28	0,39 (1,23)	0,37	0,81	0,16 (0,72)
<i>Ureaplasma (urealyticum</i> + <i>parvum)</i>	0,57 (1,48)	0,13	0,6 (1,55)	0,12	0,92	0,17 (0,54)

Примечания: p*– сравнение результатов I и III групп до лечения; p**– сравнение результатов II и III групп до лечения; p***– сравнение результатов I и II групп до лечения.

Анализ частоты преобладающих видов анаэробных бактерий при РБВ и бессимптомном выделении ВПГ показал, что такие виды, как *G. vaginalis* + *Pr. bivia* + *Porphyrromonas* spp. и *A. vaginae*, встречались у 34 (85%) и 33 (82,5%) пациенток (Таблица 3.23). Другие виды анаэробных бактерий обнаружены с частотой от 12,5 до 70%.

Среди представителей аэробной группы бактерий преобладали виды *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. у каждой третьей пациентки. То есть более чем в 30% наблюдений имела место анаэробно-аэробная флора.

У каждой пятой пациентки обнаружены *Candida* spp., однако число таких пациенток статистически значимо не отличалось от здоровых женщин.

Патогенные микроорганизмы, такие как: *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, не обнаружены.

Таблица 3.23– Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов у пациенток до лечения, n (%)

Виды бактерий	Группы								
	I, n=40		p*	II, n=40		p**	p***	III, n=20	
	абс	%		абс	%			абс	%
Enterobacterium spp.	14	35	0,02	11	27,5	0,08	0,48	2	10
Streptococcus spp.	14	35	0,08	15	37,5	0,05	0,82	3	15
Staphylococcus spp.	12	30	0,007	14	35	0,002	0,64	1	5
G. vaginalis + Pr. bivia + Porphyromonas spp.	34	85	<0,001	33	82,5	<0,001	0,77	2	10
Eubacterium spp.	25	62,5	<0,001	25	62,5	<0,001	0,82	0	0
Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	21	52,5	<0,001	22	55	<0,001	0,83	0	0
Megasphaera spp. + Veilonella spp. + Dialister spp.	27	67,5	<0,001	26	65	<0,001	0,82	0	0
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	23	57,5	<0,001	24	60	<0,001	0,53	0	0
Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.	28	70	<0,001	25	62,5	<0,001	0,48	0	0
Peptostrepococcus spp.	19	47,5	<0,001	18	45	<0,001	0,83	2	10
A. vaginae	33	82,5	<0,001	34	85	<0,001	0,77	0	0
Candida spp.	8	20	0,29	7	17,5	0,42	0,78	2	10
Mycoplasma hominis	5	12,5	0,31	5	12,5	0,31	1	1	5
Ureaplazma (urealyticum+ parvum)	6	15	0,58	6	15	0,58	1	2	10

Примечания: p*– сравнение результатов I и III групп до лечения; p**– сравнение результатов II и III групп до лечения; p***– сравнение результатов I и II групп до лечения.

Обследование методом ПЦР позволило обнаружить у всех пациенток I и II групп вирусы, среди которых преобладали ВПГ-2 (у 87,5 и 82,5% соответственно $p=0,90$) в сочетании с другими типами вирусов группы герпеса (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Частота выделения вирусов у пациенток до лечения, n (%)

Вирусы	Группы				p
	I, n=40		II, n=40		
	абс.	%	абс.	%	
ВПГ-2	35	87,5	33	82,5	0,90
ВПГ-1	5	12,5	7	17,5	0,90
Цитомегаловирус	27	67,5	24	60	0,61
Вирус Эпштейн Барр	22	55	23	57,5	0,44

Примечание: p – разница показателей между I и II группами до лечения.

Таким образом, микробиота влагалища у пациенток с РБВ характеризовалась наличием анаэробных бактерий преимущественно G. vaginalis, A. vaginae,

Megasphaera spp. и Mobiluncus spp. в сочетании с другими БВ-ассоциированными бактериями и ВПГ-2 в ассоциации с другими вирусами герпеса.

Данные о концентрации цитокинов в цервикальной слизи у обследованных пациенток представлены в Таблице 3.25. Обнаружены статистически значимо более высокие значения провоспалительных цитокинов в I и II группах до лечения по сравнению с женщинами с нормальным микробиоценозом влагалища.

Таблица 3.25 – Концентрации цитокинов во влагалищном отделяемом у пациенток до лечения, М (SD) пг/мл

Показатели	Группы			
	I (n=40)	II (n=40)	p	III (n=20)
ИЛ-1 β	51,7 (15,4) *	50,3 (10,1) *	0,49	27,9 (4,0)
ИЛ-6	47,6 (13,2) *	47,5 (1,9) *	0,65	28,5 (5,2)
ИЛ-8	84,8 (38,5) **	81,0 (2,4) *	0,07	60,6 (19,2)
ФНО- α	57,9 (17,9) *	64,5 (19,8) *	0,05	40,4 (6,3)
ИНФ- γ	474,7 (123,1)	500,0 (113,1)	0,65	504,9 (73,9)
ИЛ-4	41,8 (18,7) *	39,2 (12,7) **	0,06	28,4 (10,0)
ИЛ-10	228,8 (60,9) **	250,2 (56,6) **	0,08	150,9 (60,5)

Примечание: p – сравнение результатов I и II групп до лечения; p* <0,001, p** <0,01 – сравнение результатов I и II групп с III группы.

Концентрации ИЛ-1 β в опытных группах были выше по сравнению с контролем в 1,8 раз, ИЛ-6 – в 1,7 раз, ИЛ-8 – в 1,4 раза (в среднем в 1,6 раз). Напротив, между I и II группами разницы в уровнях цитокинов не обнаружено, кроме ФНО- α p=0,05.

Концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ были выше по сравнению со здоровыми в 1,5 раза.

В то же время в концентрациях ИНФ- γ между группами статистически значимых различий не было.

Сила корреляции между наличием ВПГ-2 и цитокинами представлена на Рисунке 3.2. Обнаружена положительная корреляция средней силы (r от 0,5 до 0,69) для всех цитокинов.

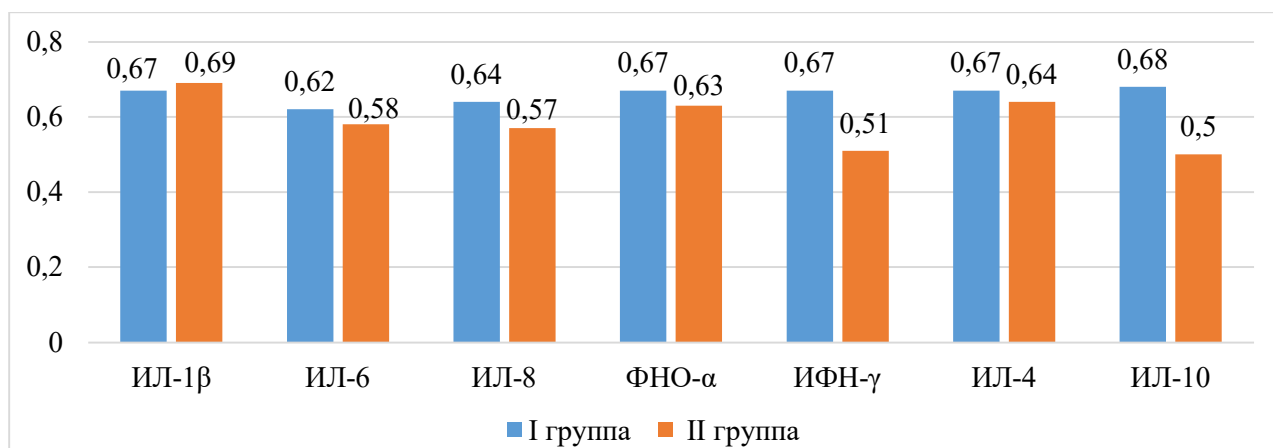


Рисунок 3.2 – Корреляционная связь между присутствием ВПГ и концентрацией цитокинов отделяемого из влагалища у пациенток до лечения, Rху.

Выявлена положительная корреляционная связь между повышенным содержанием цитокинов и рН влагалища (Рисунок 3.3).

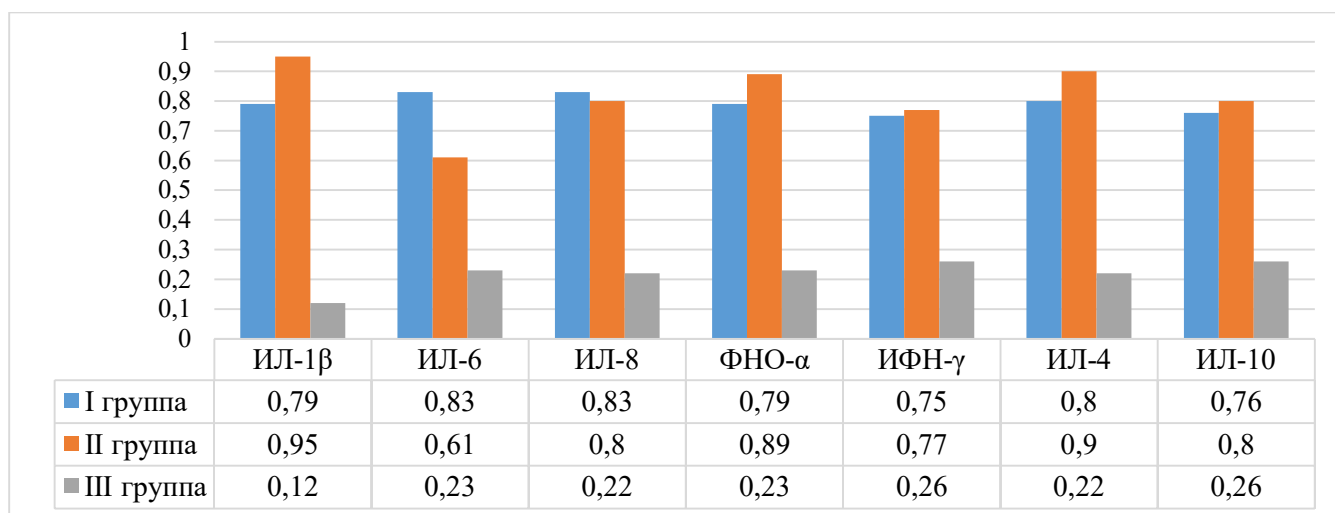


Рисунок 3.3 – Корреляционная связь между концентрацией цитокинов и значением рН отделяемого из влагалища у пациенток до лечения, Rху.

Таким образом, присутствие в организме ВПГ способствует повышению уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в 1,4–1,8 раз по сравнению со здоровыми.

3.5 Результаты клинических и лабораторных методов исследования у пациенток с бессимптомным выделением ВПГ в динамике под влиянием лечения

3.5.1 Динамика клинических показателей в результате лечения

Анализ жалоб после лечения показал, что при использовании иммуномодулирующей терапии только 10% пациенток ($p < 0,001$) отмечали обильные выделения, тогда как во II группе они сохранились у 32,5% ($p < 0,001$). Жалобы на обильные выделения имели статистически значимые межгрупповые различия $p=0,02$ (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Динамика жалоб пациенток до и после лечения, n (%)

Жалобы	Группы				
	I, n=40	*p	II, n=40	**p	***p
Обильные выделения	33 (82,5)	<0,001	34 (85)	<0,001	0,02
	4 (10)		13 (32,5)		
Зуд и жжение	3 (7,5)	<0,001	4 (10)	<0,001	0,76
	2 (5)		3 (7,5)		
Дизурия	5 (12,5)	<0,001	0	-	-
	0		0		
Диспареуния	32 (80)	<0,001	23 (57,5)	<0,001	-
	0		0		

Примечание: вверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

После иммуномодулирующей терапии клинические признаки БВ (патологические выделения из влагалища) и «ключевые клетки» в мазках из влагалища обнаружены у 5% пациенток I группы ($p < 0,001$) в отличие от II группы – 22,5%, $p < 0,001$ (Таблица 3.27).

Данные клинической картины нормализовались в I группе в 95% (38/40) наблюдений, во II – в 77,5% (31/40), $p=0,05$.

Взаимосвязь (показатель ОШ) между применением комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов и выздоровлением составила 5,52 (95% ДИ: 1,11–27,43), $p < 0,01$, что демонстрирует наличие высокой силы связи между

ними, и применение экзогенных цитокинов увеличивает шансы на выздоровление пациенток в 5,5 раз.

Таблица 3.27 – Динамика клинической картины по критериям Амсея у пациенток до и после лечения, n (%)

Показатели	Группы				
	I, n=40	*p	II, n=40	**p	***p
Патологические выделения, n (%)	34 (85)	<0,001	34 (85)	<0,001	0,05
	2 (5)		9 (22,5)		
Аминный тест, n (%)	32 (80)	<0,001	33 (82,5)	<0,001	0,36
	0		4 (10)		
pH отделяемого из влагалища, М (SD)	5,33 (0,58)	<0,001	5,25 (0,55)	<0,001	0,26
	4,17 (0,30)		4,04 (0,15)		
«Ключевые клетки», n (%)	39 (97,5)	<0,001	38 (95)	<0,001	0,05
	2 (5)		9 (22,5)		

Примечание: сверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

Ни в одном случае лечение комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов не оказало отрицательного влияния и не привело к необходимости прекращения применения препарата пациентками.

3.5.2 Динамика лабораторных показателей в результате лечения

При микроскопии отделяемого из влагалища у пациенток I группы не было выявлено анаэробных бактерий $p < 0,001$ (Таблица 3.28). Микробиологическая эффективность выявлена у 40 пациенток (100%) и 31 (77,5%) пациенток I и II групп соответственно $p=0,02$.

Таблица 3.28 – Динамика результатов микроскопии мазков отделяемого из влагалища, n (%)

Показатели	Группы				
	I, n=40	*p	II, n=40	**p	***p
Анаэробные бактерии, n (%)	40 (100)	<0,001	40 (100)	<0,001	0,02
	0		9 (22,5)		

Примечание: сверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

У пациенток, прошедших лечение препаратом экзогенных цитокинов, наблюдалось повышение ОБМ и концентрации лактобактерий статистически значимо по сравнению с пациентками II группы (Таблица 3.29).

Содержание лактобактерий увеличилось преимущественно за счет *L. crispatus* 4,3 (2,67) и 3,1 (2,65) Lg10, причем в большей степени в I группе ($p_{I-II}=0,05$), тогда как концентрации *L. jensenii* и *L. gasseri* не изменились. Концентрация *L. iners* была ниже у пациенток в I группе по сравнению со II ($p=0,01$).

Таблица 3.29 – Динамика общей бактериальной массы и содержания лактобактерий во влагалище у пациенток до и после лечения, М (SD) Lg10, %

Характеристика	Группы					
	I, n=40	*p	II, n=40	**p	***p	III, n=20
ОБМ	7,01 (0,75)	0,007	7,02 (0,63)	0,8	0,006	7,11 (0,56)
	7,47 (0,74)		7,05 (0,58)			
<i>Lactobacillus</i> spp.	4,7 (1,3), 67%	<0,001	4,8 (1,27), 68%	<0,001	0,007	6,81 (0,75), 96%
	6,2 (0,95) 83%		5,69 (0,67), 81%			
<i>L. crispatus</i>	2,5 (2,3), 35,7%	0,002	2,6 (2,6), 37%	0,41	0,05	5,16 (3,12), 72,6%
	4,3 (2,67), 57,6%		3,1 (2,65), 44%			
<i>L. iners</i>	3,7 (2,1), 52,8%	0,05	3,9 (2,1), 55,6%	0,75	0,01	2,49 (2,82), 35%
	2,86 (1,7), 38,3%		3,83 (1,73), 54,3%			
<i>L. jensenii</i>	1,1 (2,0), 15,7%	0,50	1,3 (2,2), 18,5%	0,86	0,98	3,0 (3,12), 42,2%
	1,4 (2,43), 18,7%		1,38 (2,17), 19,6%			
<i>L. gasseri</i>	1,4 (2,1), 20,0%	0,39	1,39 (2,32), 19,8%	0,61	0,13	2,97 (3,37), 41,2%
	1,87 (2,33), 25%		1,44 (2,34), 20,4%			

Примечание: вверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

У большего количества пациенток I группы, прошедших лечение комплексом противомикробных пептидов и цитокинов, выявлялись *L. crispatus* (77,5%, $p=0,03$), тогда как во II группе таких пациенток было меньше (62,5%) и их количество не отличалось статистически значимо по сравнению с показателем до лечения, так и в сравнении с I группой (Таблица 3.30).

Число пациенток, у которых выявлялись *L. iners*, практически не изменилось в обеих группах, но как следует из Таблицы 3.29 их концентрация во влагалищном содержимом существенно снизилась только в I группе.

Таблица 3.30 – Динамика содержания отдельных видов лактобактерий во влагалище у пациенток до и после лечения, n (%)

Лактобактерии	Группы								
	I, n=40		*p	II, n=40		** p	***p	III, n=20	
	abc	%		abc	%			abc	%
L. crispatus	22	55	0,03	21	52,5	0,37	0,15	15	75
	31	77,5		25	62,5				
L. iners	31	77,5	0,8	32	80	1	0,27	9	45
	30	75		32	80				
L. jensenii	9	22,5	0,61	11	27,5	0,81	0,81	10	50
	11	27,5		12	30				
L. gasseri	13	32,5	0,5	11	27,5	0,81	0,36	9	45
	16	40		12	30				

Примечание: сверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

Динамика содержания микроорганизмов во влагалище пациенток до и после лечения представлена в Таблице 3.31.

Анализ влияния иммуномодулирующей терапии на состав микрофлоры полового тракта показал статистически значимое уменьшение УПМ анаэробной и аэробной групп, грибов и микоплазм только в I группе, тогда как значимого снижения *G. vaginalis* + *P. Bivia*, *A. vaginae* и некоторых БВ-ассоциированных бактерий, а также *Candida spp.* во II группе не было. При этом различия между ОБМ и содержанием микроорганизмов по всем видам у пациенток I и II групп были статистически значимыми после лечения.

Количество пациенток I группы, у которых выявлены УПМ во влагалище, под влиянием иммуномодулирующей терапии статистически значимо снизилось (Таблица 3.32). Так, выявление *G. vaginalis* и *Pr. bivia* наблюдалось у 12,5 против 75% пациенток в I и II группах соответственно, *A. vaginae* – у 7,5 против 77,5% соответственно, *Mobiluncus spp.* – у 5 против 57,5% соответственно, равно как и другие УПМ и бактерии аэробной группы.

Количество пациенток, у которых выявлены УПМ группы микоплазм (*Mycoplasma hominis*), уменьшилось после лечения в обеих группах без статистически значимой разницы между ними.

Таблица 3.31 – Динамика содержания микроорганизмов во влагалище пациенток до и после лечения, М (SD) lg10, %

Микроорганизмы	Группы					
	I, n=40	p*	II, n=40	p**	p***	III, n=20
ОБМ	7,01 (0,75) 7,47 (0,74)	0,007	7,02 (0,63) 7,05 (0,58)	0,8	0,006	7,11 (0,56)
Enterobacterium spp.	1,36 (2,04) 19,4% 0,24 (0,63) 3,2%	<0,001	0,95 (1,72) 13,5% 0,82 (1,61) 11,6%	0,03	0,04	0,17 (0,52), 2,4%
Streptococcus spp.	1,09 (1,75) 15,6% 0,30 (0,86) 4,0%	<0,001	1,15 (1,66) 16,4% 1,03 (1,61) 14,6%	0,03	0,01	0,28 (0,69), 3,9%
Staphilococcus spp.	1,06 (1,79) 15,1% 0,15 (0,50) 2,0%	<0,001	1,13 (1,71) 16,1% 0,9 (1,52) 12,8%	0,02	0,005	0,04 (0,18), 0,6%
G. vaginalis + P. bivia + Porphyromonas spp.	5,43 (2,45) 77,6% 0,25 (0,68) 3,6%	<0,001	5,24 (2,56) 74,6% 4,83 (2,91) 68,5%	0,07	<0,001	0,21 (0,65), 3,0%
Eubacterium spp.	3,95 (3,33) 56,4% 0,09 (0,39) 1,2%	<0,001	3,97 (3,18) 56,6% 3,57 (3,30) 50,6%	0,06	<0,001	0
Sneathia spp. +Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp.	2,94 (2,89) 42% 0,1 (0,46) 1,3%	<0,001	3,09 (2,87) 44,0% 2,83 (2,90) 40,1%	0,14	<0,001	0
Megasphaera spp. + Veilonella spp. + Dialister spp.	4,14 (3,0) 59,1% 0,08 (0,33) 1,1%	<0,001	3,94 (3,01) 56,1% 3,65 (3,09) 51,8%	0,09	<0,001	0
Lachnobacterium spp. +Clostridium spp.	3,31 (2,94) 47,3% 0,1 (0,48) 1,3%	<0,001	3,36 (2,84) 52,0% 3,01 (2,94) 42,7%	0,08	<0,001	0
Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.	3,77 (2,76) 53,9% 0,12 (0,53) 1,6%	<0,001	3,47 (2,93) 49,4% 3,27 (2,99) 46,4%	0,09	<0,001	0
Peptostrepococcus spp.	2,4 (2,72) 3,4% 0	<0,001	2,5 (2,91) 35,6% 2,33 (2,88) 33,0%	0,21	<0,001	0,3 (0,92), 4,2%
Atopobium vaginae	4,97 (2,56) 71% 0,16 (0,59) 2,1	<0,001	5,13 (2,43) 73,1% 4,83 (2,76) 68,5%	0,07	<0,001	0
Candida spp.	0,69 (1,51) 9,9% 0	<0,007	0,54 (1,29) 7,7% 0,43 (1,08) 6,1%	0,06	0,02	0,22 (0,67), 3,1%
Mycoplasma hominis	0,46 (1,37) 6,6% 0,15 (0,92) 2,0%	0,07	0,39 (1,23) 5,6% 0,17 (0,72) 2,4%	0,1	0,91	0,16 (0,72), 2,3%
Ureaplasma (urealyticum+ parvum)	0,57 (1,48) 8,1% 0	0,02	0,6 (1,55) 8,5% 0,45 (1,23) 6,4%	0,03	0,03	0,17 (0,54), 2,4%

Примечание: вверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *р – сравнение результатов I группы до и после лечения; **р – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***р – сравнение результатов I и II групп после лечения.

Таблица 3.32 – Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов у пациенток до и после лечения, n (%)

Микроорганизмы	Группы					
	I, n=40	*p	II, n=40	**p	***p	III, n=20
Enterobacterium spp.,	14 (35)	0,003	11 (27,5)	0,32	0,3	2 (10)
	6 (15)		10 (25,5)			
Streptococcus spp.	14 (35)	0,002	15 (37,5)	0,16	0,03	3 (15)
	5 (12,5)		13 (32,5)			
Staphilococcus spp.	12 (30)	0,003	14 (35)	0,08	0,05	1 (5)
	4 (10)		11 (27,5)			
G. vaginalis + Pr. bivia + Porphyromonas spp.	34 (85)	<0,001	33 (82,5)	0,08	<0,001	2 (10)
	5 (12,5)		30 (75)			
Eubacterium spp.	25 (62,5)	<0,001	25 (62,5)	0,08	<0,001	0
	2 (5)		22 (55)			
Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	21 (52,5)	<0,001	22 (55)	0,16	<0,001	0
	2 (5)		20 (50)			
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	27 (67,5)	<0,001	26 (65)	0,16	<0,001	0
	2 (5)		24 (60)			
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	23 (57,5)	<0,001	24 (60)	0,08	<0,001	0
	2 (5)		21 (52,5)			
Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.	28 (70)	<0,001	25 (62,5)	0,16	<0,001	0
	2 (5)		23 (57,5)			
Peptostrepococcus spp.	19 (47,5)	<0,001	18 (45)	0,32	0,002	2 (10)
	0		17 (42,5)			
A. vaginae	33 (82,5)	<0,001	34 (85)	0,64	<0,001	0
	3 (7,5)		31 (77,5)			
Candida spp.	8 (20)	0,003	7 (17,5)	0,32	0,01	2 (10)
	0		6 (15)			
Mycoplasma hominis	5 (12,5)	0,04	5 (12,5)	0,16	0,31	1 (0,5)
	1 (2,5)		3 (7,5)			
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	6 (15)	0,01	6 (15)	0,32	0,02	2 (10)
	0		5 (12,5)			
	0		0			

Примечание: сверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

Иммуномодулирующая терапия способствовала статистически значимому снижению вирусывыделения в I группе ($p < 0,05$) кроме вируса Эпштейн Бара $p = 0,07$ (Таблица 3.33). Статистически значимые межгрупповые различия наблюдались в частоте выделения ВПГ-2 $p = 0,001$.

Таблица 3.33 – Частота выделения вирусов у пациенток до и после лечения (n, %)

Вирусы	Группы						
	I, n=40			II, n=40			***p
	абс.	%	*p	абс.	%	**p	
ВПГ-2	35	87,5	<0,001	33	82,5	0,07	0,001
	12	30		26	65		
ВПГ-1	5	12,5	0,02	7	17,5	0,06	0,47
	1	2,5		1	2,5		
Цитомегаловирус	27	67,5	0,04	24	60	0,43	0,13
	17	42,5		21	52,5		
Вирус Эпштейн Барр	22	55	0,07	23	57,5	0,79	0,36
	13	32,5		17	42,5		

Примечание: вверху – результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения.

Динамика концентрации цитокинов во влагалище у пациенток в результате лечения представлена в Таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Динамика уровней цитокинов в отделяемом из влагалища у пациенток до и после лечения, М (SD) пг/мл

Показатели	Группы								
	I (n=40)	Δ, отн. ед.	*p	II, n=40	Δ, отн. ед.	**p	***p	III (n=20)	Δ I-III после лечения, отн. ед.
ИЛ-1β	51,7 (15,4) ¹	1,4	<0,001	50,3 (10,1) ¹	1,0	0,65	0,05	27,9 (4,0)	1,3
	37,1 (11,2) ²			50,4 (25,1) ¹					
ИЛ-6	47,6 (13,2) ¹	1,8	<0,001	47,5 (1,9) ¹	1,0	0,75	0,01	28,5 (5,2)	0,9
	26,3 (8,8)			47,1 (4,2) ¹					
ИЛ-8	84,8 (38,5) ²	1,6	<0,001	81,0 (2,4) ¹	1,0	0,78	0,02	60,6 (19,2)	0,9
	52,7 (26,0)			79,1 (3,3) ¹					
ФНО-α	57,9 (17,9) ¹	1,2	<0,001	64,5 (19,8) ¹	0,9	0,34	0,02	40,4 (6,3)	1,1
	46,7 (14,3)			70,3 (14,1) ¹					
ИФН-γ	474,7 (123,1)	1,01	0,75	500,0 (113,1)	1,0	0,72	0,05	504,9 (73,9)	0,9
	466,4 (129,4)			497,5 (95,7)					
ИЛ-4	41,8 (18,7) ¹	1,3	<0,001	39,2 (12,7) ²	1,0	0,76	0,04	28,4 (10,0)	1,1
	32,3 (13,3)			41,1 (12,7) ²					
ИЛ-10	228,8 (60,9) ²	1,3	<0,001	250,2 (56,6) ²	1,0	0,59	0,02	150,9 (60,5)	1,1
	171,1 (67,0) ³			244,2 (56,6) ²					

Примечание: вверху результаты до лечения, внизу – после лечения; *p – сравнение результатов I группы до и после лечения; **p – сравнение результатов II группы до и после лечения; ***p – сравнение результатов I и II групп после лечения; сравнение результатов I и II групп с результатами III группы: p¹<0,001; p²<0,01; p³<0,05.

У пациенток, получавших иммуномодулирующую терапию, произошло снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β – в 1,4 раза, ИЛ-6 – в 1,8, ИЛ-8 – в 1,6, ФНО- α – в 1,2 раза ($p < 0,001$) и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 – в 1,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, большинство из которых достигли значений контроля или близких к нему (с разницей не более 10%). Однако значения ИЛ-1 β оставались выше контрольных значений в 1,3 раза.

Во II группе концентрация цитокинов в смывах из влагалища существенно не изменилась, и разница между ними до и после лечения была статистически не значима.

Таким образом, применение комплекса противомикробных пептидов и цитокинов в комплексной терапии РББ у пациенток с бессимптомным выделением ВПГ оказало значительное влияние на локальное звено иммунной системы.

3.6 Частота рецидивов бактериального вагиноза у пациенток с бессимптомным выделением вируса простого герпеса по данным катамнеза

Изучение частоты рецидивов проведено по данным катамнеза за период наблюдения продолжительностью 12 месяцев после лечения. Повторные эпизоды заболевания наблюдались у 5 (12,5%) пациенток в I группе и статистически значимо чаще во II – у 13 (32,5%) ($p = 0,05$). При этом в I группе у 2 пациенток имели место по 2 эпизода в течение года, тогда как во II у 7 – по 4 эпизода.

Показатели эффективности лечения представлены в Таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Показатели эффективности лечения, n (%)

Показатели	I, n=40		II, n=40		P
	абс.	%	абс.	%	
Клиническая эффективность	38	95	31	77,5	0,05
Микробиологическая эффективность	40	100	31	77,5	0,02
Рецидив	5	12,5	13	32,5	0,05

Примечание: p – разница показателей между I и II группами после лечения.

У 87,5% пациенток, получавших комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, не наблюдалось повторных эпизодов заболевания в течение года и риск возникновения рецидивов оказался ниже в 3,3 раза по сравнению с применением только этиотропной терапии (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,09–0,93), $p=0,05$.

Чтобы достичь благоприятного исхода, а именно отсутствия рецидивов в течение 12 месяцев после проведенного лечения эпизода БВ, среднее число пациентов, которых необходимо лечить, составило 5, что свидетельствует о высокой эффективности изучаемого лекарственного средства для профилактики рецидивов.

3.7 Оценка фармако-экономической эффективности лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и бессимптомным выделением вируса простого герпеса

В настоящем исследовании цель анализа фармако-экономической эффективности состояла в определении стоимости единицы эффекта для двух технологий лечения РБВ, которые сравнивались между собой. Результат данного анализа выражался коэффициентом CER для каждой из рассматриваемых медицинских технологий (CER – cost-effectiveness ratio, «затраты – эффективность»).

При этом медицинские затраты (прямые), которые оплачиваются государственным фондом медицинского страхования, в расчет не принимались (затраты на диагностику заболевания, стоимость расходных материалов и тестов, амортизация основных средств, зарплата медицинских работников) поскольку они были одинаковыми для двух сравниваемых подходов. При расчете учитывались прямые немедицинские затраты (приобретение ЛС для лечения пациентом или накладные расходы).

Вычисляли курсовую стоимость лечения БВ (в т.ч. его рецидивов) и CER. Для этого использовали информацию о стоимости используемых в лечении лекарственных средств по данным сети аптек «36,6» на дату 24.03.23 г. и об

эффективности лекарственных средств по результатам настоящего исследования. Расчет курсовой стоимости лечения приведен в Таблице 3.36, CER – в Таблице 3.37.

Анализ Таблицы 3.36 показал, что курс лечения первичного эпизода БВ препаратом клиндамицин имеет минимальные затраты на единицу эффекта.

Таблица 3.36 – Расчет курсовой стоимости лечения

Препарат, цена одной упаковки, руб	Стоимость одной дозы, руб	Количество доз на курс, шт	Стоимость лечения на курс, руб	Стоимость курсового лечения в I и II группах (руб) и разница между ними (у. е.)
Основной курс лечения				
Комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов 10 ЕД №10, 2 439,0	243,9	20	4 878,0	I – (4 878,0+330,82) x 40 = 208 352,8 II – 330,82 x 40 = 13 232,8 208 352,8 /13 232,8 = 15,7
Клиндамицин, капс 150 мг №16, 189,0	23,63	14	330,82	
Дополнительный курс лечения при рецидиве				
Антибактериальные препараты в комбинации с кортикостероидами, №10, 1408,0	140,8	10	1 408,0	I – (1408,0+1451) x 7* = 20 013,0 II – (1408,0+1451) x 34* = 97 206,0 20 013,0 / 97 206,0 = 0,21
Лактобактерии per vaginam, №14, 1451,0	103,64	14	1451,0	

Примечание: *сумма рассчитана на количество эпизодов: в I группе 7 эпизодов (3 пациентки – по 1 эпизоду и 2 – по 2), во II – 34 эпизода (6 – по 1 и 7 – по 4).

Однако комплексное лечение с использованием иммуномодулятора оказалось дешевле на 242 руб. (Таблица 3.37) при явном преимуществе последнего в предупреждении повторных эпизодов заболевания в 3,3 раза.

Таблица 3.37 – Расчет коэффициента «Затраты – эффективность»

Группы	Коэффициент «Затраты – эффективность» основного курса лечения, руб	Коэффициент «Затраты – эффективность» дополнительных курсов лечения, руб	Коэффициент «Затраты – эффективность» (суммарно), руб	Разница между I и II группами, руб
I (n = 40)	$208\,352,8 / 95^* = 2193,2$	$20\,013,0 / 71,4^{**} = 280,3$	$2193,2 + 280,3 = 2\,473,5$	$2473,5 - 2715,5 = \mathbf{-242,0}$
II (n = 40)	$13\,232,8 / 77,5^* = 170,8$	$97\,206,0 / 38,2^{**} = 2\,544,7$	$170,8 + 2\,544,7 = 2\,715,5$	

Примечание: * эффективность основного курса лечения (по результатам настоящего исследования); ** эффективность дополнительных курсов лечения у пациенток с рецидивами с учетом количества эпизодов: в I группе – 71,4% ($5/7 \times 100\%$), во II – 38,2% ($13/34 \times 100\%$).

Таким образом, лечение пациенток с рецидивирующим БВ и бессимптомным выделением ВПГ с использованием клиндамицина и комплекса противомикробных пептидов и цитокинов является экономически предпочтительным, так как оно обосновано положительным влиянием на восстановление микрофлоры влагалища, снижением уровней цитокинов и уменьшением частоты рецидивов при меньшей разнице затрат на единицу эффекта по сравнению с использованием только препарата клиндамицин.

Резюме

Проведенный анализ показал, что риск рецидивирующего течения БВ возрастает в 4 раза при раннем начале половой жизни (ОШ = 4,21; 95% ДИ: 1,29–13,70, $p < 0,01$) и почти в 5 раз при наличии в анамнезе хронического пиелонефрита (ОШ = 4,88; 95% ДИ: 1,32–17,97, $p < 0,01$).

При бессимптомном выделении ВПГ 2 типа происходит повышение концентраций как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов во влагалище.

Применение двух курсов терапии комплексом противомикробных пептидов и цитокинов у пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ привело к значимому улучшению клинических признаков и лабораторных показателей БВ, нормализации цитокинового профиля локального иммунитета, снижению частоты рецидивов заболевания.

Схема лечения пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ препаратом клиндамицин и комплексом противомикробных пептидов и цитокинов оказалась экономически обоснованной и предпочтительной, так как при меньших затратах на единицу эффекта (дешевле на 242 руб.) по сравнению с лечением только клиндамицином, способствует повышению клинической и микробиологической эффективности, снижению риска рецидивов в 3,3 раза.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболеваемость БВ в Республике Дагестан, по данным отчетов территориального отдела ФОМС, составила в среднем за год 10,3% (5221 случаев от числа обратившихся за медицинской помощью). Анализ по территориально-климатическим зонам республики показал преобладание заболеваемости БВ в высокогорных районах (532,1 случаев на 100 тыс. женщин фертильного возраста). Сравнивая с исследованием распространенности БВ среди популяции коренных народов Севера ханты и манси, отметим, что заболевание было выявлено лишь у 7% обследованных [50]. В других регионах России заболеваемость БВ не изучали. По данным зарубежных исследователей, глобальная распространенность БВ высока и составляет от 23 до 29% в разных регионах мира, при этом в отдельных этнических сообществах колеблется от 11 до 33% [124]. То есть можно утверждать, что в Республике Дагестан распространенность БВ не высокая, что обусловлено социальными, культурными и религиозными особенностями данного региона. А различия в территориях можно объяснить реакцией врожденного и адаптивного иммунитета в сложных природных условиях, а также особенностями питания [1, 171].

Что касается возрастной структуры БВ, то наибольшая заболеваемость отмечена в группе от 26 до 30 лет (31,6%) со среднегодовым приростом за пять лет в этой же возрастной категории (+17,2%), что сопоставимо с результатами исследования Н.М. Thaker и соавт. (2023), в котором БВ чаще встречался в возрасте 21–30 лет (40,6%), а также с отдельными когортами обследованных, где средний возраст составлял 28,1 ($\pm 7,1$) лет, 29,6 ($\pm 4,5$) и 29,2 ($\pm 4,4$) года [11, 54, 84, 184]. Однако доказанной связи между возрастом и наличием заболевания не существует [63].

Клинический этап исследования, включавший анализ демографических, социальных и анамнестических характеристик обследованных женщин, которые были включены в выборку, показал, что по большинству изученных показателей

значимых различий не выявлено. Однако пациентки с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ статистически значимо чаще имели коитархе до 18 лет – 47,5 и 55% в I и II группах соответственно по сравнению с условно здоровыми – 20%. Исследователями выявлено повышение риска РБВ у пациенток, инфицированных ВПГ, в 4 раза (ОШ = 4,21; 95% ДИ: 1,29–13,70, $p < 0,01$) при более раннем возрасте начала половой жизни и редко встречается у женщин, не живущих половой жизнью [86, 147]. Кроме того, инфицирование ВПГ рассматривается как фактор риска БВ, поскольку выделение вируса связывают с динамическими сдвигами в микробном сообществе влагалища, что может увеличить присутствие БВ-ассоциированных бактерий [160, 192]. Это подтверждается метаанализом 17 исследований, результаты которого показали, что объединенное отношение шансов для развития БВ в присутствии ВПГ составило 1,6 (95%; ДИ: 1,32–1,94) по сравнению с отсутствием ВПГ [174].

Нами выявлено, что РБВ наиболее подвержены замужние женщины (60 и 55% в I и II группах соответственно). Примечательно, что результат настоящего исследования согласуется с утверждением о том, что повторное инфицирование от не леченного постоянного полового партнера способствует рецидиву БВ [79]. Необходимо отметить, что многие исследования указывают на взаимосвязь сексуального поведения женщин и частоты БВ. Например, L.A. Vodstrcil и соавт. (2021) показал положительную связь между увеличением числа половых партнеров или недавней сменой партнера и риском БВ (ОР = 1,6; 95% ДИ: 1,5–1,8) [86]. Женщин вне брака было менее 40% в изучаемой выборке, а на наличие 2-х и более половых партнеров указали только в среднем 15% из них. Поэтому не удалось выявить связь со сменой половых партнеров. Другие авторы указывают, что смена партнеров в течение последних 3 месяцев увеличивает риск БВ с ОР = 2,09 (95% ДИ: 1,14–3,82; $p = 0,02$) [114].

Не было статистически значимых отличий между группами у женщин, имевших детей и бездетных, профессиональному и экономическому статусу.

Характеристики менструальной функции, акушерского и гинекологического анамнеза не влияли на частоту РБВ ($p < 0,05$ по всем показателям). Тогда как

соматические заболевания статистически значимо чаще встречались у пациенток с РБВ – 50 и 42,5% соответственно против 15% в группе здоровых. В выборке с РБВ выявлено 37 женщин с инфекциями мочевыводительных путей (ИМП). Их доля является наибольшей в структуре соматических заболеваний и составляет 46,3% и способствует повышению риска РБВ в 5 раз ($ОШ = 4,88$; 95% ДИ: 1,32–17,97, $p < 0,01$). Исследованиями было показано, что ввиду анатомо-топографической близости мочевыводящих путей с влагалищем и прямой кишкой риск развития БВ повышается либо, наоборот, ИМП могут быть спровоцированы инфекцией влагалища [140, 146]. Ограниченные эпидемиологические данные связывают БВ с повышенным риском ИМП, что было показано в обзоре V.L. Nanda и соавт. (2023). Однако повышение риска РБВ у женщин, страдающих хроническим пиелонефритом, в настоящем исследовании показано впервые [106].

Способы контрацепции не влияли на заболеваемость РБВ. Наиболее распространенным методом предупреждения нежеланной беременности был прерванный половой акт. В среднем его использовали 81% пациенток без значимых отличий между группами. Барьерный метод использовали только 10-15% пациенток. Внутриматочные средства и КОК – еще реже и в равных долях. Литературные источники говорят о том, что использование гормональных контрацептивов и презервативов связано с небольшим снижением риска БВ ($ОР = 0,8$; 95%; ДИ: 0,8–0,9) [185]. В последнем обзоре обобщены данные о влиянии контрацептивов на микробиоту шейки матки и влагалища, где показано отсутствие влияния на него всех видов контрацепции, кроме ВМС с медью [98]. Нами такой закономерности не выявлено, по-видимому, из-за небольших размеров выборок.

В целом эпидемиологические данные настоящего исследования показали, что сочетание внутренних (биологических) и внешних (социально-экономических) факторов способствуют развитию РБВ, а именно: раннее начало половой жизни, брачный статус, ИМП и географические особенности места жительства, что совпадает с результатами других авторов, но не выявили связи с внебрачным статусом пациенток и количеством/сменой половых партнеров.

Оценка жалоб показала, что наиболее частыми являлись обильные выделения – 82,5 и 85% и диспареуния – 80 и 57,5% у пациенток I и II групп соответственно без статистически значимой разницы между ними. Объективный осмотр позволил выявить три критерия Амсея: патологические выделения из влагалища, положительный аминный тест и повышение pH влагалищного содержимого до 5,3 (SD 0,58) и 5,3 (SD 0,55) соответственно $p=0,63$. При микроскопии мазков влагалищного секрета выявлены «ключевые клетки» у 97,5 и 95% пациенток I и II групп $p>0,05$. Полученные результаты не расходятся с литературными данными, где приводятся сведения о том, что для БВ клинически свойственно малое количество или отсутствие симптомов и воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища, а микроскопически – отсутствие лейкоцитоза и наличие «ключевых клеток» [1, 64, 77].

Сравнительный анализ бактериального состава микрофлоры влагалища при РБВ и бессимптомном выделении ВПГ показал, что *L. crispatus* было значимо меньше – 2,5 (SD 2,3) и 2,6 (SD 2,6) lg10 у пациенток I и II групп по сравнению со здоровыми женщинами – 5,16 (3,12) lg10, $p < 0,004$. К тому же отмечено преобладание содержания *L. iners* – 3,7 (SD 2,1) и 3,9 (SD 2,1) lg10, в отличие от III группы – 2,49 (SD 2,82) lg10, ($p < 0,05$). Данное наблюдение является важным, поскольку для *L. crispatus* характерна способность адгезироваться к поверхности эпителиальных клеток влагалища и образовывать сплошной слой на стенках влагалища, благодаря чему они препятствуют адгезии других микроорганизмов. А также их присутствие связано со значительно более низкими концентрациями провоспалительного цитокина ИЛ-1 α – маркера воспаления, и растворимого Е-кадгерина – биомаркера нарушения эпителиального барьера, что оказывает защитное действие и препятствует развитию рецидивов [166]. Кроме того, у пациенток с БВ описано увеличение доли *L. iners*, и это связывают с характерными особенностями этого вида лактобактерий: у них отсутствуют конкурентные свойства по отношению к анаэробным микроорганизмам, и они не способны подавлять их размножение, о чем имеются сообщения в нескольких систематических обзорах [99, 110, 145]. Кроме того, *L. iners* выделяют фермент

цитолизин, который разрушает мембраны эпителиальных клеток влагалища, и способны поддерживать дисбактериоз [157], что косвенно подтверждается полученными нами результатами. В исследованиях эффективности антибиотикотерапии БВ последние данные свидетельствуют о том, что наличие *L. iners* до лечения может быть связано с рецидивами БВ [145].

Рецидивирующий БВ у пациенток с бессимптомным выделением ВПГ характеризовался не только уменьшением *L. crispatus* и преобладанием *L. iners*, но и увеличением концентрации анаэробных бактерий – *G. vaginalis* (77,5 и 74,6%) и *Pr. bivia*, *Megasphaera* spp. (59,1 и 56,1%) и *Veillonella* spp., *Mobiluncus* spp. (53,8 и 49,4%) и *A. vaginae*, доля которых в ОБМ составила 51–80% ($p < 0,001$). При этом *G. vaginalis* и *A. vaginae* встречались у более 80% пациенток I и II групп. Согласно данным ряда исследований, в качестве этиологического фактора первичного эпизода БВ и его рецидивирующих форм могут выступать разные виды УПМ [77, 188, 189]. И наши результаты не противоречат публикациям. Кроме того, в дополнение к анаэробной флоре у более чем 30% пациенток встречались и аэробные бактерии, преимущественно *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Обсуждение данного феномена заслуживает особого внимания, хотя мало что известно о патофизиологических механизмах сочетанного вагинита [155, 169]. В отдельных работах описано, что присутствие *Enterococcus faecalis*, *Actinomyces neuii*, *Citrobacter* spp., *Staphylococcus* spp. положительно коррелирует с БВ, и эти бактерии могут модулировать вирулентность *G. vaginalis* и способствуют образованию биопленок [92]. Фактором, повышающим риск рецидивов БВ, считается бактериальный состав патогенов. При этом *G. vaginalis*, в свою очередь, может способствовать колонизации или вирулентности других потенциальных патогенов [153].

У 85% пациенток с РБВ выявили ВПГ-2 типа, у 15% – ВПГ 1 типа. Под влиянием ВПГ происходят динамические сдвиги в микробном сообществе влагалища и создаются благоприятные условия для развития рецидивов БВ (РБВ) [190]. Кроме того, инфицирование ВПГ способствует повышению концентрации цитокинов ($r \geq 0,50$). Этому способствует формирующийся по Th2-типу иммунный

ответ на клеточную альтерацию, вызванную ВПГ [47], и недостаточность местного противовирусного иммунитета [42].

Многими исследованиями показано, что вирусы, уклоняясь от иммунной защиты хозяина, вызывают сдвиги в иммунной системе, препятствуют восстановлению нормоценоза, способствуют высокому риску рецидивов заболевания. При этом присутствие аномальной вагинальной микрофлоры, с другой стороны, повышает риск заражения вирусами [31, 135, 175, 190]. Поэтому изучению этих механизмов нами было уделено особое внимание.

Для оценки цитокинового звена локальной иммунной системы оценивали концентрации про- и противовоспалительных цитокинов во влагалищных смывах. У пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ обнаружены более высокие концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β – в 1,8 раз, ИЛ-6 – в 1,7, ИЛ-8 – в 1,4, ФНО- α – в 1,5 раза и противовоспалительных – ИЛ-4 – в 1,4 и ИЛ-10 – в 1,6 раз ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми. Результаты исследований других авторов подтверждают нарушение цитокинового звена иммунной системы при БВ в пользу повышения выработки цитокинов [9, 10, 13, 14, 132, 133, 197], что связано с более высоким уровнем антигенпрезентирующих клеток, воспалительных метаболитов, нарушением эпителиального барьера и истощением популяции *L. crispatus* [132]. В настоящей работе также обнаружена корреляция между повышением концентрации цитокинов во влагалищном отделяемом и сдвигом кислотности влагалища в щелочную сторону ($r \geq 0,30$), $p < 0,001$. Исследования других авторов указывают на то, что повышение pH влагалищного содержимого является первым проявлением развития БВ [1].

Цитокины – сигнальные молекулы, участвующие в рекрутинге и активации иммунных клеток, были идентифицированы как потенциальные биомаркеры для диагностики БВ [197].

Таким образом, наблюдается снижение общего количества лактобактерий и доминирование *L. iners*, увеличение содержания анаэробных бактерий (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и присутствие сочетанной микрофлоры (преимущественно анаэробно-аэробной) у более 30% пациенток, что характеризует состояние дисбиоза.

Изменения микробиоты влагалища при РБВ у пациенток с бессимптомным выделением ВПГ характеризовались повышением уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в 1,4–1,8 раз по сравнению со здоровыми, что связано с увеличением риска развития рецидива БВ.

По мнению Y. Zhang и соавт. (2024) открытие роли цитокинов в возникновении, прогрессировании и лечении БВ предполагает многообещающие возможности для будущих исследований и потенциальных диагностических и терапевтических достижений [197]. В ряде отечественных исследований показано, что применение препаратов с позитивным влиянием на функционирование местного звена иммунной системы способствует повышению клинической и микробиологической эффективности лечения, что приводит к снижению частоты рецидивов [17, 20, 24, 31].

В настоящее время в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза применяется комплекс экзогенных (природных) противомикробных пептидов и цитокинов, который, кроме иммуномодулирующего, оказывает антибактериальное, противогрибковое и противовирусное действия [31, 35]. Имеется положительный опыт применения данного комплекса при лечении ВЗОМТ, маточной формы бесплодия [10, 17, 22, 31, 53]. Учитывая предполагаемый патогенетический механизм действия этого комплекса, он был нами включен в схему лечения пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ в целях нормализации нарушенного иммунного ответа и профилактики рецидивов. Поэтому следующим этапом нашего исследования был анализ клинических и лабораторных показателей бактериального и цитокинового компонентов неспецифической защиты влагалища и частоты рецидивов в течение 12 месяцев после иммуномодулирующей терапии комплексом противомикробных пептидов и цитокинов совместно с антибиотиком. Через 2 месяца проводился повторный курс иммуномодулирующей терапии.

После первого курса иммуномодулирующей терапии полностью исчезли такие жалобы, как дизурия и диспареуния ($p < 0,001$), только 10% пациенток отмечали обильные выделения ($p < 0,001$), в отличие от II группы, где они

сохранялись у 32,5% ($p=0,02$). Из объективных признаков патологические выделения и «ключевые клетки» обнаружены у 2 (5%) пациенток I группы и у 9 (22,5%) пациенток во II ($p=0,05$). В I группе наблюдалось 100% отсутствие анаэробных бактерий, в отличие от II группы, где они присутствовали у 22,5% ($p=0,02$). Таким образом, клиническая эффективность наступила в I группе в 95% наблюдений, во II – в 77,5% ($p=0,05$), а микробиологическая – в 100% против 77,5% соответственно ($p=0,02$). В различных исследованиях по оценке эффективности лечения БВ клиническое выздоровление наблюдали при применении метронидазола в 54,5-90,6% случаев, клиндамицина – в 77,5-78,4%, деквалиния хлорида – в 81,5-93,1%, молочной кислоты – в 47%, геля астодример – в 50,4-56,7%. При этом рецидивы после лечения во всех случаях в течение 6 месяцев наблюдались у 70% пациенток [71, 109, 131, 142, 178, 191]. То есть комплексное лечение, включающее иммуномодулятор, оказалось значительно более эффективным при том, что течение заболевания усугублялось выделением ВПГ, при сопоставлении результата лечения только клиндамицином.

При анализе лабораторных исследований показано изменение состава бактериальной флоры влагалища после лечения, что характеризовалось увеличением общего количества лактобактерий и, в частности, *L. crispatus* – 4,3 (SD 2,67) lg10 по сравнению с показателями пациенток II группы – 3,1 (SD 2,65) lg10, $p=0,05$. При преобладании *L. crispatus* у пациенток I группы наблюдалось низкое содержание *L. iners* – 2,86 (1,7) lg10 в отличие от пациенток II группы – 3,83 (1,73) lg10, $p=0,01$. Также отмечено не только снижение концентрации аэробных и анаэробных бактерий, но и частоты их выявления в 6,6 раз, $p < 0,05$, что согласуется с результатами других исследований, указывающих на положительное действие иммуномодулирующей терапии на состояние биоценоза влагалища. В одной из работ показано, что увеличение относительного содержания лактобактерий и снижение частоты выявления патогенного стафилококка и гемолитического стрептококка (1,3 и 2,6% соответственно) и нормализация состава микробиоценоза влагалища способствует восстановлению колонизационной резистентности [23].

Правильность выбранной нами стратегии коррекции иммунного статуса пациенток при бессимптомном выделении ВПГ у страдающих РБВ с использованием комплекса противомикробных пептидов и цитокинов, подтверждается высокой эффективностью лечения. Под влиянием иммуномодулирующей терапии и клиндамицина произошло статистически значимое снижение вирусовыделения – в 2,1 раз ($p < 0,05$) и снижение уровней провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β – в 1,4 раза, ИЛ-6 – в 1,8, ИЛ-8 – в 1,6, ФНО- α – в 1,2 раза ($p < 0,001$), которые достигли значений контроля и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 – в 1,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, хотя значения ИЛ-1 β продолжали оставаться выше контрольных значений. Применение только антибактериальной терапии (II группа) не приводит к снижению уровня цитокинов ($p > 0,05$).

Нормализация баланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток I группы способствовала повышению клинической эффективности лечения и снижению частоты рецидивов заболевания на протяжении периода наблюдения. Эпизоды рецидивов в течение 12 месяцев после лечения отмечены только у 5 (12,5%) пациенток в группе с использованием комплекса противомикробных пептидов и цитокинов и без его применения выявлялись значимо чаще – у 13 (32,5%) ($p = 0,05$). При этом у 2 пациенток в I группе имели место по 2 эпизода, тогда как во II у 7 – по 4 эпизода в течение года. Риск рецидивов у пациенток, использовавших комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, был в 3,3 раза ниже по сравнению с использовавшими только антибактериальную терапию (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,09–0,93), $p = 0,05$. В нескольких работах лечение женщин с РБВ, у которых в составе комплексной терапии использовали иммуномодулятор, привело к уменьшению частоты повторных эпизодов заболевания в 2,5 раза в течение 12 месяцев по сравнению со стандартной терапией [38], что является сопоставимым с результатами настоящего исследования.

Показатель ОШ, характеризующий взаимосвязь исхода (выздоровление) и лечебного фактора (комплекс противомикробных пептидов и цитокинов) в I группе

по сравнению со II составил 5,52 (95% ДИ: 1,11–27,43) $p < 0,01$, что свидетельствует о высокой силе связи между ними. И применение природных противомикробных пептидов и цитокинов увеличивало шансы на выздоровление пациенток в 5,5 раз.

Из этого следует, что применение в комплексном лечении пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ локальной иммунокоррекции способствовало переходу одного бактериального сообщества с доминированием *L. iners* в другое с преобладанием *L. crispatus*, значимому снижению концентрации и частоты выявления анаэробных и аэробных бактерий, то есть привело к восстановлению нормобиоценоза влагалища и нормализации уровня цитокинов, что способствовало снижению частоты рецидивов заболевания в 3,3 раза в течение 12 месяцев.

Тем не менее факт развития рецидивов у некоторых пациенток даже после проведенного комплексного лечения, вероятно, можно объяснить более сложными бактериально-вирусными ассоциациями и вызванными ими иммунологическими сдвигами. Если у большинства пациенток, получавших иммуномодулирующую терапию, произошло снижение концентрации провоспалительных цитокинов до уровней значений контроля, то концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 снизились только в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем, и их значения продолжали оставаться выше контрольных значений. По-видимому, наличие высоких концентраций ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациенток с РБВ и сохранение таковых после проведенного лечения может говорить о недостаточном иммунном ответе на инфекционные агенты и незавершенности процесса элиминации возбудителей и воспаления, что и создает предпосылки для развития рецидивов [19].

Ни в одном случае лечение комплексом противомикробных пептидов и цитокинов не оказывало нежелательного действия и не вызывало необходимости прекратить использование препарата.

С практической точки зрения важным аспектом терапии пациенток с РБВ при бессимптомном выделении ВПГ является не только снижение риска рецидивов, но и уменьшение экономических затрат на лечение. Стоимость основного курса лечения в нашем исследовании у пациенток I группы составила 208 352,8 руб., у II

13 232,8 руб. Дополнительный курс лечения после иммуномодулирующей терапии в I группе обошелся в 20 013,0 руб. Тогда как во II группе он был значительно больше – 97 206,0 руб. Расчет стоимости дополнительного лечения проводился с учетом количества рецидивов: в I группе 7 эпизодов (3 пациентки – по 1 эпизоду и 2 – по 2), во II – 34 эпизода (6 пациенток – по 1 эпизоду и 7 – по 4).

Таким образом, коэффициент «Затраты – Эффективность» основного и дополнительного курсов лечения (суммарно) одной пациентки I группы составила 2 473,5 руб., II группы – 2 715,5 руб. Разница между группами – 242 руб. Несмотря на то, что минимальные затраты на единицу эффекта имеет клиндамицин, однако комплексное лечение с использованием комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов оказалось дешевле при явном преимуществе последнего в предупреждении повторных эпизодов заболевания в 3,3 раза.

Согласно систематическому обзору и метаанализу К. Peebles и соавт. (2019), ежегодные затраты на лечение симптоматического БВ составляют 4,8 миллиарда долларов США (95%; ДИ: 3,7–6,1 доллара США) [124].

Таким образом, комплексное лечение препаратом клиндамицин и комплексом природных противомикробных пептидов и цитокинов пациенток с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ является экономически обоснованным и предпочтительным, так как оно оправдано позитивным влиянием на интенсивность восстановления микрофлоры влагалища, снижением уровней цитокинов и частоты рецидивов, меньшими затратами денежных средств (дешевле на 242 руб.) на единицу эффекта по сравнению с использованием только препарата клиндамицин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. Факторами риска рецидивирующего бактериального вагиноза при бессимптомном выделении ВПГ являются раннее начало половой жизни (ОШ = 4,21, $p < 0,01$) и хронический пиелонефрит (ОШ = 4,88, $p < 0,01$). Микробиота влагалища у таких пациенток характеризуется снижением количества лактобактерий – 4,75 lg10 по сравнению со здоровыми (6,81 lg10 соответственно, $p < 0,001$), в том числе *L. crispatus* 2,55 lg10 (против 5,16, $p < 0,004$), с преобладанием *L. iners* – 3,8 lg10 (против 2,49, $p < 0,05$), содержанием *G. vaginalis* и *A. vaginae* в 84% наблюдений и присутствием у 33% пациенток сочетанной аэробно–анаэробной микрофлоры. ВПГ вызывает гиперактивность цитокинового звена локальной иммунной защиты, проявляющуюся увеличением продукции цитокинов провоспалительных: ИЛ-1 β – в 1,8 раз, ИЛ-6 – в 1,7, ИЛ-8 – в 1,4, ФНО- α – в 1,5 раза и противовоспалительных: ИЛ-4 – в 1,4 и ИЛ-10 – в 1,6 раз по сравнению со здоровыми.

2. Лечение пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и бессимптомным выделением ВПГ с использованием антибиотика и препарата, содержащего комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, увеличивает шансы на выздоровление в 5,5 раз ($p < 0,01$); приводит к увеличению содержания во влагалище *L. crispatus* до 4,3 lg10 ($p = 0,002$); снижению количества и частоты выявления условно-патогенных анаэробных и аэробных бактерий в 6,6 раз ($p < 0,05$); снижению вирусывыделения – в 2,1 раз ($p < 0,05$), уровней цитокинов: ИЛ-1 β – в 1,4 раза, ИЛ-6 – в 1,8, ИЛ-8 – в 1,6, ФНО- α – в 1,2 раза ($p < 0,001$), ИЛ-4 и ИЛ-10 – в 1,3 раза ($p < 0,001$).

3. Обоснованность комплексной терапии пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и бессимптомным выделением вирусов простого герпеса, с использованием антибиотика и комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов экономически доказана, так как

способствует снижению частоты рецидивов в 3,3 раза ($p=0,05$) и материальных затрат на единицу эффекта на 242 руб. по сравнению с терапией клиндамицином.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо ввести в статистический учет код N89 для усиления контроля за выявляемостью и учетом бактериального вагиноза на территории Республики Дагестан.
2. Пациенткам с РБВ рекомендуется обследование методом ПЦР в режиме реального времени с целью выявления бессимптомного выделения ВПГ.
3. Пациенткам с РБВ и бессимптомным выделением ВПГ рекомендуется назначать в дополнение к этиотропной терапии комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов 10 ЕД по 1 суппозиторию интравагинально в течение 10 дней с повторным курсом лечения через 2 месяца.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Остается актуальным изучение многообразия состава микробиоты влагалища при БВ современными методами секвенирования, что имеет важное значение для изучения этиологии и патогенеза естественного течения и неблагоприятных последствий БВ. Более полное понимание состава и структуры вагинальных микробных сообществ у здоровых и при БВ может способствовать выбору оптимальных стратегий поддержания нормальной микробиоты влагалища, что укрепит здоровье женщин, а также создаст возможности для изучения роли новых бактерий в этиологии инфекционных заболеваний репродуктивного тракта.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АПК – антиген презентирующие клетки
- БВ – бактериальный вагиноз
- БВАБ – бактериальный вагиноз-ассоциированные бактерии
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВМС – внутриматочная спираль
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ГЭ – геном-эквивалент
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЕД – единица действия
- ЖДВ – женщины детородного возраста
- ИЛ – интерлейкин
- ИМП – инфекции мочевыводящих путей
- ИППП– инфекции, передаваемым половым путем
- ИФН – интерферон
- КОЕ – колониеобразующая единица
- КОК – комбинированный оральный контрацептив
- ОБМ – общая бактериальная масса
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ППА – прерванный половой акт
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- РБВ – рецидивирующий бактериальный вагиноз
- рРНК – рибосомальная рибонуклеиновая кислота
- УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
- ФНО – фактор некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении / А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т.23, №4. – С. 286–293.
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. Барабанов, А.Л. Вирусные дерматозы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией (обзор). Часть 1: заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса и ветряной оспы – опоясывающего лишая / А.Л. Барабанов // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – Т.5, №1. – С. 43–55.
4. Белая, Ю.М. Рецидивирующий бактериальный вагиноз / Ю.М. Белая, Н.В. Зароченцева // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – №4. – С. 36–40.
5. Бондаренко, К.Р. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции / К.Р. Бондаренко, Л.А. Озолина, В.М. Бондаренко // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 127–131.
6. Буданов, П.В. Двухкомпонентная, трижды эффективная. Двухкомпонентное лечение бактериального вагиноза суппозиториями на ПЭОоснове: клинические перспективы / П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – Т.28, №3. – С. 62–70.
7. Глушанова, Н.А. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов, Н.Б. Алексеева // Медицина в Кузбассе. – 2015. – №2. – С. 30–35.
8. Дадаева, Д.Г. Особенности микробиоценоза влагалища перед родами и в послеродовом периоде / Д.Г. Дадаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68, №4. – С. 35–45.

9. Дикке, Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий / Г.Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т.4, №2. – С. 307–313.
10. Дикке, Г.Б. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г.Б. Дикке, В.В. Остроменский // Акушерство и гинекология. – 2019. – №9. – С. 139–46.
11. Длительность безрецидивного периода после применения препарата Ацилакт Дуо в качестве второй линии терапии при бактериальном вагинозе / Е.В. Тихомирова, В.Е. Балан, Е.В. Кручинина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т.19, №44. – С.10–16.
12. Доброхотова, Ю.Э. Бактериальный вагиноз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, Л.А. Озолина // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2023. – Т.10, №3. – С. 209–218.
13. Доброхотова, Ю.Э. Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова // Гинекология. – 2017. – Т.19, №5. – С. 20–25.
14. Дрождина, М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы / М.Б. Дрождина // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т.19, №6. – С. 926–933.
15. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. / Н.Н. Потекаев, И.А. Купеева, М.А. Иванова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т.20, №1. – С. 25–32.
16. Ибрагимова, Д.М. Подходы к лечению бактериального вагиноза / Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018 – Т.1, №2. – С. 174–177.
17. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин / Г.Б. Дикке, А.А. Суханов,

- И.И. Кукарская, В.В. Остроменский // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т.15, №3. – С. 245–257.
18. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения / Е.Ф. Кира, Л.И. Расторгуева, Ю.В. Халтурина, В.В. Пушкина // Акушерство и гинекология. – 2020. – №4. – С. 201–209.
19. Каштальян, О.А. Цитокины как универсальная система регуляции / О.А. Каштальян, Л.Ю. Ушакова // Медицинские новости. Минск. – 2017. – №9. – С. 3–7.
20. Кира, Е.Ф. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища / Е.Ф. Кира, Ю.В. Халтурина // Акушерство и гинекология. – 2021. – №8. – С. 26–31.
21. Климов, Н.А. Нарушения микробиоты при бактериальном вагинозе и возможности персонализированной терапии заболевания с применением пробиотиков (обзор литературы) / Н.А. Климов, О.В. Шамова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т.2, №6. – С. 78–90.
22. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, О.Р. Нугуманова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19, №5. – С. 5–12.
23. Кравченко, Е.Н. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении неспецифического бактериального вагинита / Е.Н. Кравченко // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2015. – №1. – С. 49–53.
24. Кравченко, Е.Н. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куikliна // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.17, №6. – С. 33–38.
25. Кремлева, Е.А. Провоспалительные цитокины как регуляторы состояния микробиоценоза влагалища / Е.А. Кремлева, А.В. Стибнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №7. – С. 88–91.
26. Крысанова, А.А. *Gardnerella vaginalis*: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза / А.А. Крысанова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68, №1. – С. 59–68.

27. Кубанов, А.А. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т.97, №4. – С. 8–32.
28. Кубанов, А.А. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т.98, №5. – С. 18–33.
29. Кузнецова, И.В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз / И.В. Кузнецова, Р.А. Чилова // Акушерство и гинекология. – 2018. – №5. – С. 143–149.
30. Леонова, М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины / М.В. Леонова // Медицинский совет. – 2020. – №13. – С. 148–154.
31. Локальная терапия комплексом экзогенных цитокинов у пациенток с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями нижнего отдела полового тракта / Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский // Фарматека. – 2021. – Т.28, №6. – С. 44–50.
32. Малова, И.О. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? / И.О. Малова, И.Г. Афанасьева // Медицинский совет. – 2019. – №7. – С. 93–103.
33. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение / Н.М. Воропаева, Н.Л. Белькова, У.М. Немченко [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т.6, №3. – С. 17–30.
34. Молекулярное типирование штаммов *Gardnerella vaginalis*, выделенных у женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза / Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева, А.Е. Донников [и др.] // Бактериология. – 2018. – Т.3, №4. – С. 26–32.

35. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика / И.Б. Манухин, В.Е. Балан, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С. 105–114.
36. Опыт клинического применения двухэтапной терапии бактериального вагиноза / Ю.А. Журавлева, Н.А. Гептинг, А.Н. Паршина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т.20, №2. – С. 71–76.
37. Особенности генитального герпеса у женщин / Е.В. Дворянкова, Л.Р. Сакания, О.Р. Бабаев [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т.20, №4. – С.55–59.
38. Патогенетическое обоснование комбинированного использования озона и препарата «Вагиферон» у больных бактериальным вагинозом / А.В. Тюнина, Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – №3. – С. 148–149.
39. Пестрикова, Т.Ю. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова // Доктор.Ру. – 2018. – №6 (150). – С. 30–33.
40. Пестрикова, Т.Ю. Бактериальный вагиноз: что известно о полимикробном невоспалительном синдроме / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова // Opinion Leader. – 2018. – № S1. – С. 60–66.
41. Пестрикова, Т.Ю. Видовой состав вагинальной лактофлоры у женщин с заболеваниями влагалища и шейки матки / Т.Ю. Пестрикова, А.В. Котельникова // Женское здоровье и репродукция. – 2021. – №2 (49). – С. 16–25.
42. Повышение эффективности лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса / Л.Ю. Карахалис, Е.И. Стебло, Ю.С. Пономарева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т.26, №2. – С. 79–86.
43. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев // Медицинский совет. – 2017. – №2. – С. 66–8.
44. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Э.Р. Рубинина [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т.2, №2. – С. 113–119.

45. Прилепская, В.Н. Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии / В.Н. Прилепская, А.Т. Уруймагова, А.А. Иванова // Гинекология. – 2020. – Т.22, №5. – С. 76–80.
46. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, Н.В. Артымук, А.М. Савичева [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т.17, №2. – С. 93–96.
47. Прожерин, С.В. Аногенитальная герпесвирусная инфекция: в фокусе ВИЧ-позитивные пациенты / С.В. Прожерин, А.С. Подымова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т.99, №4. – С. 84–95.
48. Пяткова, Н.П. Рецидивирующий бактериальный вагиноз / Н.П. Пяткова // Проблемы здоровья и экологии. – 2024. – Т.21, №2. – С. 7–14.
49. Радзинский, В.Е. Эволюция терапии вагинозов и вагинитов / В.Е. Радзинский, С.А. Дьяконов, О.А. Раевская // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2022. – Т.3, №88. – С. 53–58.
50. Распространенность ВПЧ-инфекции и региональные особенности факторов риска ассоциированных заболеваний шейки матки среди коренных народов Севера России / О.А. Сафарова, Г.Б. Дикке, Л.А. Чегус [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №7. – С. 102–110.
51. Рахматуллаева, М.М. Уровень провоспалительных цитокинов в диагностике бактериального вагиноза / М.М. Рахматуллаева // Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии. – 2018. – Т.2, №3. – С. 7–11.
52. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов / М.Е. Меняйло, В.В. Малащенко, В.А. Шмаров [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т.19, №5. – С. 529–536.
53. Свирщевская, Е.В. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний / Е.В. Свирщевская, Е.В. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – №1. – С. 115–20.

54. Снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза. Комплексное решение / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, З.С. Зайдиева, В.В. Романовская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 33–40.
55. Субклиническое выделение вирусов Эпштейна–Барр и иммунитет при генитальном герпесе у женщин / Д.К. Ермоленко, А.В. Закревская, И.Р. Желтакова [и др.] // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2017. – Т.12, №4. – С. 396–406.
56. Тихомиров, А.Л. Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, В.В. Казенашев // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19, №8. – С. 86–90.
57. Тихомиров, А.Л. Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания // Медицинский совет. – 2019. – №12. – С. 146–152.
58. Трошина, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма / Е.А. Трошина // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т.67, №2. – С. 4–9.
59. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В.Н. Прилепская, Е.Ф. Кира, М.А. Гомберг [и др.]. – Москва, 2019. – С. 59.
60. Хрянин, А.А. Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор / А.А. Хрянин // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т.6, №4. – С. 374–379.
61. Хрянин, А.А. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения / А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг // Гинекология. – 2020. – Т.22, №4. – С. 62–67.
62. Хрянин, А.А. Современные представления о бактериальном вагинозе / А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг // Гинекология. – 2021. – Т.23, №1. – С. 37–42.
63. Честнова, Т.В. Бактериальный вагиноз (обзор литературы) / Т.В. Честнова, А.В. Марийко, А.А. Руднева // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – №1. – С. 14–21.

64. Чилова, Р.А. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза / Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова, Н.В. Гончаренко // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т.3, №1. – С. 39–43.
65. Шульженко, А.Е. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы / А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3, №12. – С. 14–19.
66. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста в рутинной клинической практике / В. Е. Радзинский, В. Г. Ануфриева, А. А. Белинина [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т.10, №4. – С. 408–417.
67. Эмпирическая терапия - первая линия в лечении вульвовагинальных инфекций / Т.В. Тазина, Т.Н. Бебнева, О.С. Алешкина, М.А. Союнов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т.21, №1. – С.129-135.
68. Этиопатогенез и современные подходы к лечению бактериального вагиноза (обзор) / Г.О. Гречканев, И.О. Стрелец, Т.С. Качалина [и др.] // Медицинский альманах. – 2023 – Т.76, №3. – С. 16–23.
69. Abbe, C. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention / C. Abbe, C.M. Mitchell // Front. Reprod. Health. – 2023. – Vol.5. – P. 1100029.
70. Abou Chacra, L. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? / L. Abou Chacra, F. Fenollar, K. Diop // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2022. – Vol.18, №11. – P. 672429.
71. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety / E.R. Weissenbacher, G. Donders, V. Unzeitig [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2012. – Vol.73, №1. – P. 8–15.
72. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / L. Hardy, V. Jespers, S. Abdellati [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2016. – Vol.92, №7. – P. 487–491.

73. Amabebe, E. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differential effects of short-chain fatty acids on immune sequelae / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2184.
74. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis / R.H. Beigi, M.N. Austin, L.A. Meyn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol.191, №4. – P. 1124–1129.
75. Antimicrobial Susceptibility Testing of Metronidazole and Clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in Planktonic and Biofilm Formation / T. Li, Z. Zhang, F. Wang [et al.] // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 1361825.
76. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.198, №1. – P. 97.e1–6.
77. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis / C.A. Muzny, C.M. Taylor, W.E. Swords [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol.220, №9. – P. 1399–1405.
78. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: What to consider when choosing a treatment? A mini review / W. Mendling, A. Palmeira-de-Oliveira, S. Biber, V. Prasauskas // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol.300. – P. 1–6.
79. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis / E.L. Plummer, L.A. Vodstrcil, M. Doyle [et al.] // *mBio.* – 2021. – Vol.12, №5. – P. e0232321.
80. Association of high-risk sexual behaviour with diversity of the vaginal microbiota and abundance of *Lactobacillus* / J.M. Wessels, J. Lajoie, D. Vitali [et al.] // *PLoS. One.* – 2017. – Vol.12, №11. – P. e0187612.
81. 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.
82. Bacterial Vaginosis and Subclinical Markers of Genital Tract Inflammation and Mucosal Immunity / A.R. Thurman, T. Kimble, B. Herold [et al.] // *AIDS. Res. Hum. Retroviruses.* – 2015. – Vol.31, №11. – P. 1139–1152.

83. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections / C.T. Bautista, E. Wurapa, W.B. Saterén [et al.] // *Mil. Med. Res.* – 2016. – Vol. 3. – P. 4.
84. Bacterial vaginosis (BV) and *Trichomonas vaginalis* (TV) co-infection, and bacterial antibiogram profile of pregnant women studied in Lagos, Nigeria / C.A. Enwuru, A.S. Aiyedobgon, M.B. Ajayi, K.A. Osuolale // *BMC Womens Health.* – 2024. – Vol.24, №1. – P. 415.
85. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities / M.J. Redelinghuys, J. Geldenhuys, H. Jung, M.M. Kock // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol.10. – P. 354.
86. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment / L.A. Vodstrcil, C.A. Muzny, E.L. Plummer [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – Vol.19, №1. – P. 194.
87. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies / M. Tomás, A. Palmeira-de-Oliveira, S. Simões [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2020. – Vol.587. – P. 119659.
88. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400 / C. Gaspar, G.G. Donders, R. Palmeira-de-Oliveira [et al.] // *AMB Express.* – 2018. – Vol.8, №1. – P. 153.
89. 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. – P. 14–20.
90. Bradshaw, C.S. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis - striving for long-term cure / C.S. Bradshaw, R.M. Brotman // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol.15. – P. 292.
91. Budd Antimicrobial resistance genes and modeling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women / D.G. Bostwick, J. Woody, C. Hunt, W. Budd // *J. Med. Microbiol.* – 2016. – Vol.65, №5. – P. 377–386.
92. Castro, J. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors / J. Castro, D. Machado, N. Cerca // *ISME J.* – 2019. – Vol.13, №5. – P.1306–1317.

93. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract / M.N. Anahtar, E.H. Byrne, K.E. Doherty [et al.] // *Immunity*. – 2015. – Vol.42, №5. – P. 965–976.
94. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier / H. Borgdorff, R. Gautam, S.D. Armstrong [et al.] // *Mucosal. Immunol.* – 2016. – Vol.9, №3. – P. 621–633.
95. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis / P. Ahrens, L.O. Andersen, B. Lilje [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol.15, №7. – P. e0236036.
96. Characterisation of probiotic properties in human vaginal lactobacilli strains / P. Hütt, E. Lapp, J. Štšepetova [et al.] // *Microb. Ecol. Health. Dis.* – 2016. – Vol.12, №27. – P. 30484.
97. Characterization of *Gardnerella vaginalis* membrane vesicles reveals a role in inducing cytotoxicity in vaginal epithelial cells / P. Shishpal, N. Kasarpalkar, D. Singh, V.M. Bhor // *Anaerobe*. – 2020. – Vol.61. – P. 102090.
98. Contraceptive effects on the cervicovaginal microbiome: Recent evidence including randomized trials / C. Balle, A.U. Happel, R. Heffron, H.B. Jaspán // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2023. – Vol.90, №5. – P. e13785.
99. Contribution of *Lactobacillus iners* to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review / N. Zheng, R. Guo, J. Wang [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol.11. – P. 792787.
100. Coudray, M.S. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature / M.S. Coudray, P. Madhivanan // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol.245. – P. 143–148.
101. Cumming, H.E. Type I IFNs in the female reproductive tract: The first line of defense in an ever-changing battleground / H.E. Cumming, N.M. Bourke // *J. Leukoc. Biol.* – 2019. – Vol.105, №2. – P. 353–361.
102. Cytokines and chemokines: The vital role they play in herpes simplex virus mucosal immunology / J.B. Smith, J.J. Herbert, N.R. Truong, A.L. Cunningham // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol.23, №13. – P. 936235.

103. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar-Zadeh [et al.] // *Adv. Sci. (Weinh)*. – 2021. – Vol.8, №15. – P. e2004433.
104. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms / C. Gaspar, J. Rolo, N. Cerca [et al.] // *Pathogens*. – 2021. – Vol.10, №3. – P. 261.
105. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections / C. Ceccarani, C. Foschi, C. Parolin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol.9, №1. – P. 14095.
106. Does Bacterial Vaginosis Contribute to Urinary Tract Infection? / V.L. Handa, R.M. Brotman, J. Ravel, S.Tuddenham // *Current Infectious Disease Reports*. – 2023. – Vol.25, №2. – P. 17–27.
107. Donders, G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: review / G. Donders // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2010. – Vol. 65. – P. 462–473.
108. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial / C. Laue, E. Papazova, A. Liesegang [et al.] // *Benef. Microbes*. – 2018. – Vol.9, №1. – P. 35–50.
109. Efficacy of Dequalinium Chloride vs Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Trial / G. Raba, A. Durkech, T. Malík [et al.] // *JAMA Netw. Open*. – 2024. – Vol. 7, № 5. – P.e248661.
110. Epidemiologic Evidence on the Role of *Lactobacillus iners* in Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: A Series of Systematic Reviews and Meta-Analyses / K.A. Carter, M.D. Fischer, M.I. Petrova, J.E. Balkus // *Sex. Transm. Dis.* – 2023. – Vol. 50, №4. – P. 224–235.
111. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation / H.S. Jung, M.M. Ehlers, H. Lombaard [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2017. – Vol.43, №6. – P. 651–667.
112. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard, J. Wilson, G. Donders [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. – 2018. – Vol.29, №13. – P. 1258–1272.

113. Evaluation of the Inhibitory Effects of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus* on the Adhesion of Seven Common Lower Genital Tract Infection-Causing Pathogens to Vaginal Epithelial Cells / Y. He, X. Niu, B. Wang [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2020. – Vol.7. – P. 284.
114. Factors associated with bacterial vaginosis in women with homosexual, bisexual and heterosexual practices / M.A.O. Ignacio, T.S. Buesso, J.A.P. Morales [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2023. – Vol.27, №3. – P. 102760.
115. Fan, S.R. Human defensins and cytokines in vaginal lavage fluid of women with bacterial vaginosis / S.R. Fan, X.P. Liu, Q.P. Liao // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – Vol.103, №1. – P. 50–54.
116. Faught, B.M. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis / B.M. Faught, S.J. Reyes // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2019. – Vol.28, №9. – P. 1218–1226.
117. *Gardnerella* Revisited: Species Heterogeneity, Virulence Factors, Mucosal Immune Responses, and Contributions to Bacterial Vaginosis / E. Shvartsman, J.E. Hill, P. Sandstrom, K.S. MacDonald // *Infect. Immun.* – 2023. – Vol.91, №5. – P. e0039022.
118. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis / N.M. Gilbert, W.G. Lewis, G. Li [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol.220, №7. – P. 1099–1108.
119. *Gardnerella vaginalis* Enhances *Atopobium vaginae* Viability in an in vitro Model / J. Castro, A.S. Rosca, P. Cools [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol.10. – P. 83.
120. *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, №4. – P. 593–596.
121. Genital Herpes Simplex Virus Type 2 suppression with valacyclovir is not associated with changes in Nugent score or absolute abundance of key vaginal bacteria / T.M. Babu, S. Srinivasan, A. Magaret [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2023. – Vol.10, №3. – P. ofad099.

122. Genital ulcer disease: A review / J. Ahmed, J. Rawre, N. Dhawan [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2022. – Vol.11, №8. – P. 4255–4262.
123. Hay, P. Bacterial vaginosis / P. Hay // F1000Res. – 2017. – Vol. 6. – P. 1761.
124. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Peebles, J. Velloza, J.E. Balkus [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2019. – Vol.46, №5. – P. 304–311.
125. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis / C.A. Muzny, P. Łaniewski, J.R. Schwebke, M.M. Herbst-Kralovetz // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2020. – Vol.33, №1. – P.59–65.
126. Hruzevskyi, O.A. The relationship between the immune system activity and the bacterial vaginosis development / O.A. Hruzevskyi, V.V. Minukhin, R.S. Vastyanov // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol.10, №3. – P. 272–286.
127. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of *Gardnerella vaginalis* / J.A. Schuyler, E. Mordechai, M.E. Adelson [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – Vol.84. – P. 1–3.
128. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study / C.A. Muzny, E. Blanchard, C.M. Taylor [et al.] // J. Infect. Dis. – 2018. – Vol.218, №6. – P. 966–978.
129. Immune response to herpes simplex virus infection and vaccine development / A.C. Ike, C.J. Onu, C.M. Ononugbo [et al.] // Vaccines (Basel). – 2020. – Vol.8, №2. – P. 302.
130. Impact of Herpes Simplex Virus Type 2 and Human Immunodeficiency Virus Dual Infection on Female Genital Tract Mucosal Immunity and the Vaginal Microbiome / M.J. Keller, A. Huber, L. Espinoza [et al.] // J. Infect. Dis. – 2019. – Vol.220, №5. – P. 852–861.
131. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure / M.C. Verwijs, S.K. Agaba, A.C. Darby, JH.H.M van de Wijgert // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol.222, №2. – P.157.e1–157.e13.
132. Impact of point-of-care testing and treatment of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis on genital tract inflammatory cytokines in a cohort of young South

- African women / N. Garrett, A. Mtshali, F. Osman [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2021. – Vol. 97, №8. – P. 555–565.
133. Increased genital mucosal cytokines in Canadian women associate with higher antigen-presenting cells, inflammatory metabolites, epithelial barrier disruption, and the depletion of *L. crispatus* / C. Farr Zuend, A. Lamont, L. Noel- Romas [et al.] // Microbiome. – 2023. – Vol.11, №1. – P. 159.
134. Inflammatory and antimicrobial properties differ between vaginal *Lactobacillus* isolates from South African women with non-optimal versus optimal microbiota / M.T. Manhanzva, A.G. Abrahams, H. Gamielien [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol.10, №1. – P. 6196.
135. Influences of vaginal microbiota on human papillomavirus infection and host immune regulation: What we have learned? / Y. Wang, R. Thakur, Q. Shen [et al.] // Decoding Infection and Transmission. – 2023. – Vol.1. – P. 100002.
136. Interferon- γ induces interleukin-6 production by neutrophils via the Janus kinase (JAK)- signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway / S. Yoshida, S. Yamada, K. Yokose [et al.] // BMC Res. Notes. – 2021. – Vol.14, №1. – P. 447.
137. Javed, A. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns / A. Javed, F. Parvaiz, S. Manzoor // Microb. Pathog. – 2019. – Vol.127. – P. 21–30.
138. Jeng, H.S. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis / H.S. Jeng, T.R. Yan, J.Y. Chen // Exp. Ther. Med. – 2020. – Vol.20, №4. – P. 3749–3765.
139. Kalia, N. Immunopathology of recurrent vulvovaginal infections: new aspects and research directions / N. Kalia, J. Singh, M. Kaur // Front. Immunol. – 2019. – Vol.10. – P. 2034.
140. Klein, R.D. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies / R.D. Klein, S.J. Hultgren // Nat. Rev. Microbiol. – 2020. – Vol.184. – P. 211–226.

141. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review / E.L. Plummer, C.S. Bradshaw, M. Doyle [et al.] // *PLoS. One.* – 2021 – Vol.16, №2. – P. e0246953.
142. Lactic acid gel versus metronidazole for recurrent bacterial vaginosis in women aged 16 years and over: the VITA RCT / L. Armstrong-Buisseret, C. Brittain, J. Kai [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2022. – Vol.26, №2. – P. 1–170.
143. *Lactobacillus crispatus* mediates antinflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to *Chlamydia trachomatis* infection in vitro / A. Rizzo, M. Fiorentino, E. Buommino [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2015. – Vol.305, №8. – P. 815–827.
144. *Lactobacillus crispatus* strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an anti-inflammatory phenotype to DCs / S. Eslami, J. Hadjati, E. Motevaseli [et al.] // *APMIS.* – 2016. – Vol.124, №8. – P. 697–710.
145. *Lactobacillus iners* and genital health: molecular clues to an enigmatic vaginal species / J.B. Holm, K.A. Carter, J. Ravel, R.M. Brotman // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2023. – Vol.25, №4. – P. 67–75.
146. Lewis, A.L. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models / A.L. Lewis, N.M. Gilbert // *GMS Infect. Dis.* – 2020. – Vol.8. – P. Doc02.
147. Low prevalence of bacterial vaginosis in Kenyan adolescent girls and rapid incidence after first sex / A.C. Roxby, N.R. Mugo, L.M. Oluoch [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2023. – Vol.229, №3. – P. 282.e1–282.e1.
148. McFarland, L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review / L.V. McFarland // *BMJ Open.* – 2014. – Vol.4, №8. – P. e005047.
149. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole / M.N. Austin, R.H. Beigi, L.A. Meyn, S.L. Hillier // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol.43, №9. – P. 4492–4497.

150. Microbiome Composition and Function Drives Wound-Healing Impairment in the Female Genital Tract / A.S. Zevin, I.Y. Xie, K. Birse [et al.] // PLoS. Pathog. – 2016. – Vol.12, №9. – P. e1005889.
151. Mitchell, C. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response / C. Mitchell, J. Marrazzo // Am. J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol.71, №6. – P. 555–563.
152. Moreno, I. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction / I. Moreno, C. Simon // Reprod. Med. Biol. – 2019. – Vol.18, №1. – P. 40–50.
153. Morrill, S. *Gardnerella vaginalis* as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models / S. Morrill, N.M. Gilbert, A.L. Lewis // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2020. – Vol.10. – P.168.
154. 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.
155. Muzny, C.A. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians / C.A. Muzny, J.D. Sobel // Int. J. Womens Health. – 2023. – Vol.15. – P. 1317–1325.
156. O'Hanlon, D.E. Vaginal pH measured in vivo: lactobacilli determine pH and lactic acid concentration / D.E. O'Hanlon, R.A. Come, T.R. Moench // BMC Microbiol. – 2019. – Vol.19, №1. – P. 13.
157. Pleckaityte, M. Cholesterol-Dependent Cytolysins Produced by Vaginal Bacteria: Certainties and Controversies / M. Pleckaityte // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2020. – Vol.9. – P. 452.
158. 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. 605–609.
159. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis / S. Sabour, M. Arzanlou, H. Vaez [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol.297, №5. – P. 1101–1113.

160. Prevalent Herpes Simplex Virus-2 increases the risk of incident Bacterial Vaginosis in women from South Africa / N.S. Abbai, M. Nyirenda, S. Naidoo, G. Ramjee // *AIDS Behav.* – 2018. – Vol.22, №7. – P. 2172–2180.
161. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? / L. Buggio, E. Somigliana, A. Borghi, P. Vercellini // *BMC Womens Health.* – 2019. – Vol.19, №1. – P. 25-31.
162. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women / H.Y. Xie, D. Feng, D.M. Wei [et al.] // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* – 2017. – Vol.11, №11. – P. CD010496.
163. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an Adjunctive Treatment for Bacterial Vaginosis Do Not Increase the Cure Rate in a Chinese Cohort: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study / Y. Zhang, J. Lyu, L. Ge [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol.6, №11. – P. 669901.
164. Prognostic indicators of recurrence of bacterial vaginosis / J.D. Sobel, N. Kaur, N.A. Woznicki [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2019. – Vol.57, №5. – P. e00227–19.
165. 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. Transm. Dis.* – 2016. – Vol.37, №2. – P. 139–142.
166. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis / C.R. Cohen, M.R. Wierzbicki, A.L. French [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol.382, №20. – P. 1906–1915.
167. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis / B.T. Mayer, S. Srinivasan, T.L. Fiedler [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol.212, №5. – P. 793–802.
168. Recalcitrance of bacterial vaginosis among herpes-simplex-virus-type-2 seropositive women / K.A. Stoner, S.D. Reighard, R.D. Vicetti Miguel [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol.38, №1. – P. 77–83.

169. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis / W. Qi, H. Li, C. Wang [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol.11. – P. 759795.
170. Recurrent bacterial vaginosis following metronidazole treatment is associated with microbiota richness at diagnosis / A.T. Gustin, A.R. Thurman, N. Chandra [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol.226, №2. – P. 225.e1–225.e15.
171. Regional peculiarities of specific immunity in inhabitants of different mountain heights of the Kyrgyz Republic / N. Tiumonbaeva, A. Kazybekova, K. Kasymalieva, K. Soburov // *Med. Science.* – 2023. – Vol.12, №2. – P. 466–469.
172. Reid, G. The need to focus on therapy instead of associations / G. Reid // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol.9. – P. 327.
173. Risk and protective factors associated with BV chronicity among women in Rakai, Uganda / M.E. Thoma, R.M. Brotman, R.H. Gray [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2020. – Vol.96, №5. – P. 380–386.
174. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Esber, R.D. Vicetti Miguel, T.L. Cherpes [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol.212, №1. – P. 8–17.
175. Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection / L. Ntuli, A. Mtshali, G. Mzobe [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 927131.
176. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense / P. Valenti, L. Rosa, D. Capobianco [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol.1, №9. – P. 376.
177. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan [et al.] // *MMWR Recomm. Rep.* – 2021. – Vol.70. – P. 1–187.
178. Single-Dose, Bioadhesive Clindamycin 2% Gel for Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Trial / C. Mauck, S.L. Hillier, J. Gendreau [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol.139, №6. – P. 1092–1102.

179. Slight Pro-Inflammatory Immunomodulation Properties of Dendritic Cells by *Gardnerella vaginalis*: The "Invisible Man" of Bacterial Vaginosis? / T. Bertran, P. Brachet, M. Vareille-Delarbre [et al.] // J. Immunol. Res. – 2016. – P. 1–13.
180. Tachedjian, G. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota / G. Tachedjian, D.E. O'Hanlon, J. Ravel // Microbiome. – 2018. – Vol.6, №1. – P. 29.
181. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases / X. Wang, K. Wong, W. Ouyang, S. Rutz // Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. – 2019. – Vol.11, №2. – P. a028548.
182. Temporal Changes in Vaginal Microbiota and Genital Tract Cytokines Among South African Women Treated for Bacterial Vaginosis / A. Mtshali, J.E. San, F. Osman [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol.14, №12. – P. 730986.
183. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol.4, №132. – P. 132ra52.
184. Thaker, H.M. Docking of vaginal *Lactobacillus* isolates as a potential bactericidal agent in Kirkuk 2022 / H.M. Thaker, A.A. Tawfeeq, A.A. Ali // Med. J. Babylon. – 2023. – Vol.20. – P. S136–40.
185. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome / C. Bastianelli, M. Farris, P. Bianchi, G. Benagiano // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. – 2021. – Vol.14, №7. – P. 821–836.
186. The effect of interleukin-8 truncations on its interactions with glycosaminoglycans / K. Nordsieck, L. Baumann, V. Hintze [et al.] // Biopolymers. – 2018. – Vol.109, №10. – P. e23103.
187. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study / S. Hakimi, F. Farhan, A. Farshbaf-Khalili [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol.297, №1. – P. 109–116.
188. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis / X. Chen, Y. Lu, T. Chen, R. Li // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – Vol.11. – P. 631972.

189. The right bug in the right place: opportunities for bacterial vaginosis treatment / S. Wu, L.W. Hugerth, I. Schuppe-Koistinen [et al.] // *NPJ Biofilms Microbiomes*. – 2022. – Vol.8, №1. – P. 34.
190. Torcia, M.G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections / M.G. Torcia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol.20, №2. – P. 266.
191. Two phase 3, double-blind, placebo-controlled studies of the efficacy and safety of Astodrimmer 1% Gel for the treatment of bacterial vaginosis / S.E. Chavoustie, B.A. Carter, A.S. Waldbaum [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol.245. – P. 13–18.
192. Vaginal and Penile Microbiome Associations with Herpes Simplex Virus Type 2 in Women and Their Male Sex Partners / S.D. Mehta, D. Nandi, W. Agingu [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2022. – Vol.226, №4. – P. 644–654.
193. van de Wijgert, JH.H.M. The global health impact of vaginal dysbiosis / JH.H.M van de Wijgert, V. Jespers // *Res. Microbiol.* – 2017. – Vol.168, №9-10. – P. 859–864.
194. Verstraelen, H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update / H. Verstraelen, A. Swidsinski // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol.32, №1. – P. 38-42.
195. Virologic and immunologic evidence of multifocal genital herpes simplex virus 2 infection / C. Johnston, J. Zhu, L. Jing [et al.] // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88, №9. – P. 4921–4931.
196. Wang, Z. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis / Z. Wang, Y. He, Y. Zheng // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2019. – Vol.16, №20. – P. 3859.
197. Zhang, Y. Inflammatory mediators in bacterial vaginosis: The role of cytokines / Y. Zhang, Z. He // *APMIS.* – 2024. – Vol.132, №4. – P. 245–255.