

Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом

А.Л. Тихомиров[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, pacificoff@mail.ru

В.В. Казенашев, <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>, vvkzenashev@gmail.com

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Основным метаболитом лактобактерий, регулирующим их противовоспалительные функции, является молочная кислота (МК), поддерживающая физиологическое состояние микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста. Нормоценоз влагалища базируется на сочетании кислой среды и колонизационной резистентности. Патогенные и условно-патогенные возбудители колонизируются преимущественно в щелочной среде. МК является важным биологическим субстратом, поддерживающим микробиоту влагалища. В норме реакция влагалищного содержимого – рН от 3,8 до 4,5, и только в этом случае в биотопе преобладают лактобактерии, которые способны объединяться в особые сообщества – биопленки, формируя наиболее мощный фактор защиты влагалища от адгезии и инвазии патогенов: полноценная лактобациллярная биопленка нередко способна предотвращать адгезию даже возбудителей ИППП. Нарушение функционирования каждого из звеньев защиты вагинального микробиома приводит к изменению рН среды обитания и чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов. Частым инфекционным синдромом, сопровождающимся дисбалансом вагинальной микробиоты и замещением лактофлоры на различные виды анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*), является бактериальный вагиноз. При назначении антибактериального лечения возможны побочные эффекты: аллергические реакции, гепатотоксичный, нефротоксичный эффекты, кандидоз. В обзоре представлена возможность применения МК, входящей в качестве основы в состав препарата Лактодепантол, – вагинальных суппозиторий, содержащих 100 мг МК в качестве основного фактора, регулирующего естественный состав микробиоты влагалища, и возможность использования вагинальных суппозиторий на основе МК (лактодепантол) для профилактики и лечения бактериального вагиноза в виде монотерапии и в комбинации с противомикробными препаратами.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, патологические вагинальные выделения, биопленки, молочная кислота, лактобактерии

Для цитирования: Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом. *Медицинский совет*. 2022;16(5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy

Aleksander L. Tikhomirov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, pacificoff@mail.ru

Victor V. Kazenashev, <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>, vvkzenashev@gmail.com

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

The main metabolite of lactobacilli, regulating their anti-inflammatory functions, is lactic acid (LA), which maintains the physiological state of the microbiocenosis of the vagina of women of reproductive age. Normocenosis of the vagina is based on a combination of acidic environment and colonization resistance. Pathogenic and conditionally pathogenic pathogens are colonized mainly in an alkaline environment. LA is an important biological substrate that supports the vaginal microbiota. Normally, the reaction of the vaginal contents is a pH of 3.8 to 4.5, and only in this case lactobacilli predominate in the biotope, which are able to unite into special communities – biofilms, forming the most powerful factor in protecting the vagina from adhesion and invasion of pathogens: a full-fledged lactobacillary biofilm is often able to prevent adhesion of even STI pathogens. Disruption of the functioning of each of the links of protection of the vaginal microbiome leads to a change in the pH of the habitat and excessive reproduction of conditionally pathogenic microorganisms. A frequent infectious syndrome, accompanied by an imbalance of the vaginal microbiota and the replacement of lactoflora with various types of anaerobic microorganisms (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*), is bacterial vaginosis. When prescribing antibacterial treatment, side effects are possible: allergic reactions, hepatotoxic, nephrotoxic, candidiasis. The review presents the possibility of using LA, which is a basis in the composition of the drug Lactodepantol (Femilex®) – vaginal suppositories containing 100 mg of LA, as the main factor regulating the natural composition of the vaginal microbiota and the possibility of using vaginal suppositories based on LA (lactodepantol) for the prevention and treatment of bacterial vaginosis in the form of monotherapy and in combination with antimicrobials.

Keywords: bacterial vaginosis, pathological vaginal discharge, biofilms, lactic acid, *Lactobacillus*

For citation: Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V. Restoration of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее распространенных причин патологических белей у женщин преимущественно репродуктивного возраста, снижая качество жизни, вызывая физический и психологический дискомфорт. Состояния, сопровождающиеся паталогическими выделениями, находятся в первой пятерке самых популярных обращений женщин к акушерам-гинекологам [1–3]. Такая картина наблюдается из года в год. БВ – это полимикробный инфекционный невоспалительный синдром, развивающийся в результате изменения микроэкологии влагалища, при котором нормальная микробиота, представленная преимущественно лактобациллами, полностью или частично замещается высокими концентрациями ($>10^{6-9}$ КОЕ/мл) другой анаэробной микрофлоры, в частности *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas spp.* и др. [4]. БВ характеризуется чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов при резком снижении/отсутствии молочнокислых бактерий во влагалище. При этом численность лейкоцитов значительно не увеличивается, что в целом отражает отсутствие выраженной воспалительной реакции. Нарушение функционирования каждого из звеньев защиты вагинального микробиома приводит к изменению pH среды обитания и чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Нарушения микробиоты в ряде случаев могут сопровождаться выраженной симптоматикой, а в ряде случаев клинические проявления могут отсутствовать. Так, по данным репрезентативного исследования у 50% женщин БВ протекал бессимптомно [5].

У здоровых женщин репродуктивного возраста выделяют как минимум 5 типов вагинальной микробиоты:

- Тип I, в котором доминируют *Lactobacillus crispatus*.
- Тип II – *Lactobacillus gasseri*.
- Тип III – *Lactobacillus iners*.
- Тип IV – *Lactobacillus jensenii*.
- Тип V, где *Lactobacillus* представлены в незначительном количестве, основная часть – полимикробная комбинация (факультативные и облигатные анаэробы, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Clostridiales*) [6, 7].

Патогенные и условно-патогенные возбудители колонизируются преимущественно в щелочной среде. Нормоценоз влагалища, наоборот, базируется на сочетании кислой среды и колонизационной резистентности.

Когда в биотопе преобладают лактобактерии, способные объединяться в особые сообщества – биопленки, формируется наиболее мощный фактор защиты влагалища от адгезии и инвазии патогенов: полноценная лактобациллярная биопленка нередко способна предотвращать адгезию даже возбудителей ИППП [8].

Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus*. В настоящее время выделено около 20 видов различных представителей лактофлоры, населяющих вагинальный биотоп. В норме *Lactobacillus spp.* определяются во влагалище в концентрации до 10^9 КОЕ/мл и участвуют в поддержании гомеостаза в пределах вагинального биотопа в кооперации с локальными неадаптивными факторами иммунной системы. В результате взаимодействия секретируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемыми *Lactobacillus spp.* пероксидом водорода и хлоридами, образуется хлорноватистая кислота – оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью по отношению к облигатным и условно-патогенным микроорганизмам. Мурамилпептид клеточной стенки *Lactobacillus spp.* стимулирует систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение синтеза секреторных иммуноглобулинов, интерферонов и IL-1. Кроме этого, участие *Lactobacillus spp.* в иммунологической защите влагалищного микробиоценоза реализуется благодаря их способности усиливать активность фермента мурамидазы, разрушающего клеточные стенки бактерий путем гидролиза пептидогликана. Степень интенсивности метаболизма гликогена до молочной кислоты определяется видовой принадлежностью *Lactobacillus spp.* Так, доминирование *L. crispatus* обеспечивает самый низкий pH влагалищной среды, поскольку *L. crispatus* является одним из самых активных представителей вагинальной микробиоты, участвующих в метаболизме гликогена. Напротив, преимущественная колонизация влагалища *L. iners* ассоциирована с самой низкой физиологической концентрацией молочной кислоты, что объясняет повышенную частоту развития БВ у женщин с преобладанием лактобактерий данного вида [9].

Наличие противовоспалительных свойств у лактофлоры подтверждает тот факт, что *L. crispatus* и *L. jensenii* в эксперименте снижали синтез провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α в вагинальном эпителии [10]. Обнаруженные эффекты могут служить обоснованием для применения в практике пробиотических штаммов лактобактерий для подавления воспалительных каскадов, сопровождающих отдельные цервиковагинальные инфекции.

Кроме этого, наличие высокой адгезивной активности у *Lactobacillus spp.*, связанной с липотейхоевыми кис-

лотами клеточной стенки, конкурентно препятствует фиксации условно-патогенных микроорганизмов к влажной эпителию. И наконец, надежным защитным фактором вагинального биотопа являются антимикробные соединения – бактериоцины и бактериоциноподобные вещества, секретируемые *Lactobacillus spp.*, функционально нарушающие структуру цитоплазматической мембраны патогенов [4].

Защитные свойства лактобактерий:

- Выработка молочной кислоты – поддержание pH 3,8–4,5.
- Конкуренция за рецепторы адгезии с патогенными микроорганизмами.
- Активирование иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам (активации фагоцитарной и ферментативной активности, стимуляции выработки секреторного иммуноглобулина (IgA), лизоцима и лактоцина).
- Выработка H₂O₂. Особенно активно вырабатывают перекись водорода *L. crispatus* и *L. jensenii* [11].

В случае изменения микробиоценоза влагалища и увеличения pH создаются неблагоприятные условия для роста лактобактерий и благоприятные – для размножения бактерий, которые ассоциируются с БВ. Безусловно, БВ сам по себе является значимой проблемой, но его осложнения еще более опасны и грозны. Так, осложнениями БВ являются: хориоамнионит, ранние и поздние выкидыши, амнионит, преждевременное излитие околоплодных вод (возрастает в 2,6–3,8 раза), преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела и внутриутробной инфекцией, повышается риск травмы промежности в родах, послеродового эндометрита, послеродового сепсиса, перикаулитита. БВ является ко-фактором развития папилломавирусной инфекции [12], активации скрыто протекающей вирусной инфекции (низкий редокс-потенциал и гипоксия тканей влагалища при высоком значении pH), создает условия для колонизации мочеполовых органов возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в 32% БВ встречается при трубном бесплодии, не менее чем в 35% выступает основной причиной воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [1, 4, 13–15]. При БВ повышается риск заражения и передачи ИППП: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* [16], *M. Genitalium* [17], ВПГ-2 [16], вируса иммунодефицита человека [4, 18, 19].

ФАКТОРЫ РИСКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

- характер половой жизни: нетрадиционный секс (орально-генитальные, ректально-вагинальные контакты), количество и частая смена половых партнеров, начало половой жизни в юном возрасте [20, 21];
- частые вагинальные спринцевания [22];
- нарушение анатомии влагалища, вульвы, шейки матки;
- ятрогенные дисбиозы половых путей: антибиотикотерапия без учета выявленных микробных агентов и последующего восстановления влагалищного биоценоза;
- применение внутриматочных средств, спермицидов с целью контрацепции;
- перенесенные ИППП: гонорея, хламидиоз, трихомониаз;

- гипоэстрогенные состояния;
- курение.

БВ-ассоциированные бактерии способны к биооплодотворению, биопленки имеют высокую степень организации, плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища [23]. Концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать до 10¹¹ КОЕ/мл. При БВ микробные биопленки образуются у 90% пациенток. Именно биопленки часто становятся причиной рецидивов БВ у 70% женщин в течение 9 мес. после курса проведенной терапии [24].

Микробы внутри сообществ снижают метаболическую активность, тесно прилегают друг к другу и имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах, в сотни раз больших, чем подавляющая концентрация лекарственных средств. Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты. Антибиотики в обычных и даже повышенных дозах оказываются неэффективными, поскольку не проникают в биопленку в концентрации, способной справиться с микроорганизмами. Соответственно, оправдана стратегия расщепления биопленки для достижения оптимальной эффективности антимикробной или пробиотической терапии. В последнее время возник интерес к терапии, направленной в первую очередь на разрушение БВ-ассоциированной биопленки, не выдерживающей низкого pH [25].

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Современным подходом к лечению вагинальных инфекций и нарушений микробиоты влагалища признан двухэтапный подход.

- На первом этапе выполняется полная эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной биохимической среды вагинального биотопа с достижением уровня pH < 4,5.
- На втором этапе создаются условия для восстановления колонизационной резистентности влагалища за счет нормальной лактофлоры, восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков (табл.).

К современным проблемам лечения БВ относятся:

- нарастающая глобальная проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов. Большинство антибиотиков не обладают избирательностью в отношении патогенов и уничтожают не только патогены, но и здоровую микробиоту человека [26]. Другими серьезными следствиями применения антибиотиков является формирование резистентности микробов к их действию и неблагоприятные побочные эффекты: аллергические реакции, гепатотоксичный, нефротоксичный эффекты, кандидоз. Уже существуют микроорганизмы, которые вызывают заболевания, не поддающиеся лечению из-за их стойкости к действию всех известных классов антибиотиков. Так, прогнозируется, что в 2050 г. ежегодно будут умирать 10 млн человек

- **Таблица.** Схемы лечения бактериального вагиноза
- **Table.** Treatment regimens for bacterial vaginosis.

Первый этап терапии	Второй этап терапии
Средства первого выбора	
Метронидазол 500 мг, per os 2 раза в сутки 7 дней	Живые лактобациллы (лактобактерии ацидофильные), вагинальные таблетки, 1–2 р/сут, 6–12 дней
Тинидазол 2,0 г, per os 1 раз в сутки в течение 3 дней	Живые лактобациллы (лактобактерии), вагинальные капсулы, 2 р/сут, 7 дней
Клиндамицин 300 мг, внутрь 2 р/сут, 7 дней	Лактобациллы (пробиотические штаммы лактобактерий), капсулы внутрь, 1 р/сут, 14 и более дней
Альтернативные средства	
Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, вагинальные свечи, 1 р/сут 7 дней	Аскорбиновая кислота, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6–15 дней
Клиндамицин, вагинальный крем 2%, 1 р/сут, 7 дней	Молочная кислота, свечи вагинальные, 1 р/сут, 10 дней
Орнидазол 500 мг + Неомицин 65000 МЕ + Эконазол 100 мг + Преднизолон 3 мг (комбинированный препарат) per vaginam по 1 вагинальной таблетке в течение 6–9 дней	Лактобактерии ацидофильные (<i>Lactobacillus acidophilus</i>) per vaginam по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5–10 дней
Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	Лактобактерии (<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i>) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней
Деквалиния хлорид, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6 дней	Молочная кислота, гель вагинальный
Повидон-йод, вагинальные свечи, 1–2 р/сут, 7–14 дней	Молочная кислота, гель вагинальный
Во время беременности	
Деквалиния хлорид, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6 дней (в I триместре)	Живые лактобациллы (лактобактерии ацидофильные), вагинальные таблетки, 1–2 р/сут, 6–12 дней
Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, вагинальные свечи, 1 р/сут, 7 дней (со II триместра)	Живые лактобациллы (лактобактерии) вагинальные капсулы, 2 р/сут, 7 дней
Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	Лактобактерии (<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i>) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней
Метронидазол 250 мг, внутрь 3 р/сут, 7 дней (только со II триместра)	Лактобациллы (пробиотические штаммы лактобактерий), капсулы внутрь, 1 р/сут, 14 и более дней
Клиндамицин 300 мг, внутрь 2 р/сут, 7 дней или вагинальный крем 2%, 1 р/сут, 7 дней (только с II триместра)	
Европейское руководство IUSTI/ВОЗ. Схема лечения бактериального вагиноза	
Метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально в течение 5 дней	
Клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь), в течение 7 дней	
Клиндамицин 300 мг per os 2 раза в день 7 дней	
Рекомендации CDC (агентство Министерства здравоохранения США). Схема лечения бактериального вагиноза	
Метронидазол 500 мг per os два раза в день в течение 7 дней	
Метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально в течение 5 дней	
Клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь), в течение 7 дней	
Альтернативная схема	
Тинидазол 2,0 г per os два раза в день в течение 2 дней	
Тинидазол 1,0 г per os два раза в день в течение 5 дней	
Клиндамицин 300 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней	
Клиндамицин свечи 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней	

от болезней, вызванных устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами, что диктует поиск альтернативных методов лечения;

- низкая приверженность ко второму этапу терапии БВ;
- формирование биопленок, которые препятствует адгезии лактобацилл и подавляют их рост, способствуя выработке резистентности анаэробов к антибактериальным препаратам.

Лечение, направленное на восстановление «здорового» микробиома влагалища женщины и поддержание гомеостаза, крайне необходимо для предотвращения рецидивирующего БВ и его осложнений.

Молочная кислота: природный антисептик (разрушает бактериальную мембрану), подавляет рост патогенных бактерий, естественный иммуномодулятор (активация выработки IL-23, IL-17, активация лимфоцитов) [27]. Использование молочной кислоты для вагинального применения является физиологически обоснованным, т. к. лактат участвует в поддержании местной иммунологической резистентности. Вагинальные свечи (лактодепантол), содержащие молочную кислоту, эффективно (до 91%) восстанавливают микробиоту при БВ даже в режиме монотерапии [28]. МК разрушает биопленки, способствует размножению собственных лактобактерий, препятствует размножению условно-патогенной флоры. В рекомендациях CDC 2015 г. была предусмотрена одноэтапная терапия БВ. Однако частота рецидивов БВ после применения метронидазола сразу после лечения составляла 30%. У более 50% женщин симптомы БВ рецидивировали в течение 12 мес. после лечения [24]. В связи с этим в 2021 г. CDC рекомендованы вагинальные пробиотики с лактобактериями последовательно после противомикробной терапии с целью профилактики рецидивов вагинальных инфекций¹.

Ряд исследований [28, 29] показал высокую эффективность и безопасность применения вагинальных суппозитивов с МК (лактодепантол 100 мг), особенно их одновременное сочетание с хлоргексидином (16 мг) или метронидазолом. Отмечено эффективное и безопасное действие МК на влагалищную микрофлору при БВ и биоценоз в целом: выраженная активация роста лактобактерий при

значительном и быстром снижении уровня *Gardnerella/Prevotella bivia*. Полученные результаты позволяют рекомендовать лактодепантол как для монотерапии, так и в комбинации с хлоргексидином для лечения БВ на первом этапе. Введение во влагалище экзогенной МК подкисляет вагинальную среду, оказывает прямое бактерицидное и фунгицидное действие, стимулирует и поддерживает индигенные лактобациллы. МК обладает противомикробным действием, изменяя морфологические свойства и функциональное состояние клеток условно-патогенных бактерий и грибов, проявляет в 2 раза большую антимикробную активность по сравнению с рядом других пробиотиков. В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано эффективное лечение БВ вагинальными суппозиториями, содержащими 100 мг МК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метронидазолом или хлоргексидином [29–31].

Изучение активности молочной кислоты *in vitro* доказало сочтанное действие МК и *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, в результате происходило усиление противомикробного действия пробиотиков при их совместном применении с МК [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МК клинически и микробиологически эффективна для лечения БВ, не вызывая побочных эффектов. МК разрушает биопленки, способствует размножению собственных лактобактерий, препятствует колонизации условно-патогенной флоры. Применение вагинальных суппозитивов с МК (лактодепантол 100 мг) является эффективным средством лечения БВ. Комбинация МК и хлоргексидина обеспечивает лучшие долгосрочные результаты лечения БВ, способствуя восстановлению колонизации влагалища лактобактериями.

Интравагинальное интермиттирующее применение МК безопасно, эффективно и является предпочтительной альтернативой антибиотикотерапии у пациенток с рецидивирующим БВ.



Поступила / Received 24.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021

Принята в печать / Accepted 17.12.2021

¹ Sexually transmitted infections treatment guidelines. CDC 24/7, 2021.

Список литературы / References

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. *Гинекология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1056 с. Savel'yeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B. *Gynecology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 1056 p. (In Russ.)
2. Bradshaw C.S., Brotman R.M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infect Dis*. 2015;15:292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>.
3. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304–311. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
4. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: МИА; 2012. 472 с. Kira E.F. *Bacterial vaginosis*. Moscow: MIA; 2012. 472 p. (In Russ.)
5. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C., McQuillan G., Kendrick J., Sutton M., Markowitz L.E. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*. 2007;34(11):864–869. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318074e565>.
6. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451–463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
7. Brooks J.P., Buck G.A., Chen G., Diao L., Edwards D.J., Fettweis J.M. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017;28:1303265. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1303265>.
8. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(7):462–473. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181e09621>.
9. Witkin S.S., Mendes-Soares H., Linhares I.M., Jayaram A., Ledger WJ., Forney L.J. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *MBio*. 2013;4(4):e00460–13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00460-13>.
10. Rose W.A., McGowan C.L., Spagnuolo R.A., Eaves-Pules T.D., Popov V.L., Pules V.D. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e32728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>.

11. Balkus J.E., Mitchell C., Agnew K., Liu C., Fiedler T., Cohn S.E. et al. Detection of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in the vagina: a comparison of culture and quantitative PCR among HIV-1 seropositive women. *BMC Infect Dis.* 2012;12:188. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-188>.
12. Brusselselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):9–18.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.
13. Donders G.G., Van Calsteren C., Bellen G., Reybrouck R., Van den Bosch T., Riphagen I., Van Lierde S. Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010. <https://doi.org/10.1002/uog.7568>.
14. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология.* 2018;(3):150–156. Режим доступа: <http://pustotina.ru/docs/bakterialnyj-vaGINOZ-patogenez-diagnostika-lechenie-i-profilaktika.pdf>.
Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(3):150–156. (In Russ.) Available at: <http://pustotina.ru/docs/bakterialnyj-vaGINOZ-patogenez-diagnostika-lechenie-i-profilaktika.pdf>.
15. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия.* М; 2017. 872 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v-2.0.pdf?ysclid=I0ruyk6ti0>.
Radzinsky V.E. *Obstetric aggression.* Moscow; 2017. 872 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v-2.0.pdf?ysclid=I0ruyk6ti0>.
16. Abbai N.S., Reddy T., Ramjee G. Prevalent bacterial vaginosis infection—a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa. *Int J STD AIDS.* 2016;27(14):1283–1288. <https://doi.org/10.1177/0956462415616038>.
17. Lokken E.M., Balkus J.E., Kiarie J., Hughes J.P., Jaoko W., Totten P.A. et al. Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of *Mycoplasma genitalium*. *Am J Epidemiol.* 2017;186(2):194–201. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx043>.
18. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A., Farcasanu M., Abu-Ali G., Bowman B.A. et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>.
19. McClelland R.S., Lingappa J.R., Srinivasan S., Kinuthia J., John-Stewart G.C., Jaoko W. et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):554–564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30058-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30058-6).
20. Kenyon C.R., Buyze J., Klebanoff M., Brotman R.M. Association between bacterial vaginosis and partner concurrency: a longitudinal study. *Sex Transm Infect.* 2018;94(1):75–77. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-052652>.
21. Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>.
22. Gondwe T., Ness R., Totten P.A., Astete S., Tang G., Gold M.A. et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2020;96(6):439–444. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191>.
23. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1013–1023. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2>.
24. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478–1486. <https://doi.org/10.1086/503780>.
25. Muzny C.A., Schwelbe J.R. Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601–604. <https://doi.org/10.1093/cid/civ353>.
26. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect. Dis.* 2001;(2):101–114. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00066-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00066-4).
27. Mossor H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M., Ledger W.J., Witkin S.S. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):840–846. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822da9e9>.
28. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2012;(7):59–67. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
29. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2013;(3):102–106. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html>.
30. Кира Е.Ф., Пекарева О.Г., Молчанов О.Л., Мальцева Л.И., Аксененко В.А., Селихова М.С. и др. Сравнительный анализ эффективности безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотики. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Акушерство и гинекология.* 2016;(9):87–93. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.87-93>.
31. Кира Е.Ф., Коршакова Н.Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты. *Акушерство и гинекология.* 2018;(5):96–101. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.96-101>.
32. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища. *Акушерство и гинекология.* 2017;(11):84–90. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Izuchenie-aktivnosti-molochnoi-kisloty-in-vitro-i-ee-znachenie-dlya-klinicheskoi-praktiki-v-lechenii-infekcii-vlagalisha.html>.
33. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. To study the activity of lactic acid in vitro and its significance for clinical practice in the treatment of vaginal infections. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2017;(11):84–90. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Izuchenie-aktivnosti-molochnoi-kisloty-in-vitro-i-ee-znachenie-dlya-klinicheskoi-praktiki-v-lechenii-infekcii-vlagalisha.html>.

Информация об авторах:

Тихомиров Александр Леонидович, д.м.н., Заслуженный врач РФ, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; pacifcoff@mail.ru

Казенашев Виктор Викторович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; vkzenashev@gmail.com

Information about the authors:

Aleksander L. Tikhomirov, Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; pacifcoff@mail.ru

Victor V. Kazenashev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; vkzenashev@gmail.com