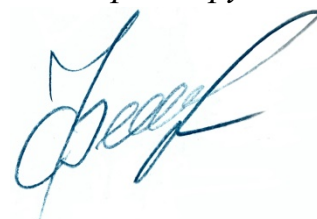


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

*На правах рукописи*



**Филипович Анастасия Викторовна**

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ  
ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШЕГО И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО  
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Карахалис Людмила Юрьевна

Краснодар – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ БИОЦЕНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	12
1.1 Понятие: микробиота влагалища .....	12
1.2 Дисбиоз влагалища и принципы его коррекции .....	14
1.3 Факторы, влияющие на развитие нарушений микробиоты влагалища .....	16
1.4 Роль лактобактерий в развитии дисбиоза влагалища .....	17
1.5 Влагалищная микробиота при инфекциях, передаваемых половым путем и при условно патогенной инфекции .....	19
1.6 Виды лактобактерий и их терапевтические возможности .....	20
1.7 Бактериальный вагиноз и выбор терапии .....	23
1.8 Роль витаминов и микроэлементов в развитии бактериального вагиноза .....	27
<b>ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ</b> .....	30
2.1 Дизайн исследования .....	30
2.2 Анализ пищевого поведения .....	35
2.3 Лабораторные методы, используемые в исследовании .....	38
2.4 Исследование вагинального отделяемого .....	39
2.5 Проведение РАР-теста .....	42
2.6 Оценка индекса созревания эпителия влагалища и индекса вагинального здоровья .....	43
2.7 Используемые лекарственные средства при лечении пациенток в представленном исследовании .....	44
2.8 Статистический анализ .....	46

<b>ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ .....</b>	<b>48</b>
3.1 Характеристика пациенток при развитии первичного и рецидивирующего бактериального вагиноза .....	48
3.2 Пищевое поведение пациенток обследованных групп .....	53
3.3 Портрет пациенток с впервые возникшим бактериальным вагинозом .....	56
3.4 Сравнительные характеристики пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом со здоровыми женщинами .....	61
3.5 Сравнение показателей крови и уровня гормонов среди пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми .....	64
3.6 Уровни витаминов и микроэлементов при рецидивирующем бактериальном вагинозе и у здоровых, сравнение показателей .....	67
3.7 Исходный нутритивный статус в обследованных группах .....	70
3.8 Состав микробиоты влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе в сравнении со здоровыми пациентками до проведения терапии .....	72
<b>ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ .....</b>	<b>75</b>
4.1 Терапия, направленная на лечение впервые выявленного бактериального вагиноза .....	75
4.2 Результаты изменения микробиоты влагалища у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне терапии .....	83
4.3 Изменение лабораторных показателей в процессе терапии рецидивирующего бактериального вагиноза .....	84
4.4 Изменение уровня витаминов и микроэлементов на фоне проводимой терапии .....	88
4.5 Факторный анализ выбора дополнительной терапии .....	97

4.6	Влияние комплексной терапии на микробиоту влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе .....	103
4.7	Изменение уровня альбуминов и NRI у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом .....	106
4.8	Лечение бактериального вагиноза в переходный период в менопаузу .....	109
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>		<b>114</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>		<b>128</b>
	Выводы .....	128
	Практические рекомендации .....	131
	Перспективы дальнейшей разработки темы .....	132
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>		<b>133</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>		<b>134</b>
<b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>		<b>164</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>		<b>168</b>
	Приложение А. Карта учетных признаков .....	168
	Приложение Б. Акты внедрения .....	173

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы научного исследования**

Изучение состояния микробиоты влагалища продолжается, не смотря на целый ряд проведенных исследований [3, 10, 36, 39, 49, 60, 91, 244]. Во влагалище находится разнообразный массив микроорганизмов, которые оказывают противоположное действие в зависимости от условий [22, 104, 232, 235]. Считают, что все изменения в организме женщины напрямую связаны с динамическими колебаниями микробиоты влагалища [127, 129], а развитие бактериального вагиноза (БВ) сопутствует этому процессу [34, 70, 75, 162, 175], приводя к целому ряду осложнений.

Известно, что изменение pH влагалищного отделяемого, сопряженное со снижением лактобактерий, является значимым проявлением бактериального вагиноза [90, 250], при этом возможно при вагинальных инфекциях использовать и другие методы [51]. Показано антагонистическое действие лактобактерий в отношении бактериальных и грибковых патогенных микроорганизмов: *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* [39, 160, 224]. Изучение данного вопроса, а также факторов, способствующих развитию бактериального вагиноза, связанных с работой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), состояние микробиома, иммунной системы и др., является перспективным направлением.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на многочисленные исследования, роль условно-патогенной флоры, которую можно определить в нижних отделах репродуктивного тракта, на сегодняшний день не до конца выяснена, так как она не вызывает клиники типичного воспаления [119, 221]. Задача состоит в поиске новых биомаркеров. Известно, что доминирование молочнокислых бактерий характерно для микробиоты здорового влагалища, а более щелочная среда способствует

проявлению патологических изменений влагалищной микрофлоры [92, 257]. Сегодня рассматривается также вопрос особенностей диеты, высокого артериального давления, курения и др., как факторов, влияющих на состояние микробиоты влагалища [89]. Наряду с протективной ролью лактобактерий, рассматривается роль питания, изменение концентрации витаминов D, A, C, E, B<sub>9</sub>, железа [165, 179], хотя полученные данные весьма противоречивы, так как не изучена связь между потреблением питательных веществ и состоянием микробиоты влагалища. Работ, посвященных влиянию витаминов и микроэлементов на состояние микробиоты влагалища, практически нам не встретилось. Имеется исследование L. Brabin et al. (2017) в котором показана связь «типов состояния сообщества (CST)» и уровня железа [111]. Есть работы, подтверждающие или отрицающие роль витамина D в профилактике бактериального вагиноза [68, 154, 165, 179, 197]. Имеются единичные исследования, которые посвящены качеству диеты и низким рискам развития бактериального вагиноза [69].

Учитывая столь противоречивые данные, мы посчитали необходимым изучить влияние витаминов и микроэлементов, пищевых пристрастий пациенток на развитие и течение бактериального вагиноза, а также разработать дифференцированный подход к лечению впервые возникшего и рецидивирующего бактериального вагиноза, в зависимости от возраста возникновения процесса.

**Цель исследования:** разработать и внедрить дифференцированный подход к лечению первичного и рецидивирующего бактериального вагиноза, базирующийся на изучении нутритивного статуса, уровня витаминов и микроэлементов.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности анамнеза у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим бактериальным вагинозом, сравнив со здоровыми пациентками.

2. Выявить отличия в клиническом течении впервые выявленного и рецидивирующего бактериального вагиноза.

3. Определить роль диеты в развитии бактериального вагиноза и влияние нутритивного статуса пациенток на его развитие.

4. Выявить различия в обеспеченности белками, витаминами и микроэлементами у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми женщинами, изучить их изменения на фоне комплексной терапии.

5. Изучить состав микробиоты влагалища у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в сравнении со здоровыми женщинами, показать её изменения при использовании разработанного дифференцированного комплекса терапии и оценить эффективность.

6. Внедрить дифференцированный подход к выбору терапии впервые выявленного и рецидивирующего бактериального вагиноза и оценить его эффективность чрез 6-12 месяцев.

#### **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведено сравнение анамнеза и клинического течения между пациентками с впервые выявленным и рецидивирующим бактериальным вагинозом.

2. Впервые проведено сравнение пищевой корзины между пациентками с впервые выявленным, рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми.

3. Впервые доказана с обоснованием, при помощи кластерного анализа, возможность при впервые выявленном бактериальном вагинозе назначения терапии деквалиния хлоридом с первого дня заболевания.

4. Впервые у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом изучен уровень белков крови, липидов, глюкозы, витаминов и микроэлементов, что легло в основу разработки и внедрения дифференцированного комплекса лечения бактериального вагиноза у пациенток разного возраста.

5. Впервые доказана необходимость включения в комплексную терапию витаминно-минеральных комплексов, белковых препаратов, пробиотических ферментов, что улучшает состояние влагалищной микробиоты и препятствует рецидивированию бактериального вагиноза.

6. Доказана необходимость использования дополнительно к базовой терапии бактериального вагиноза эстриол в микродозах (0,03 мг) в сочетании с лактобактериями интравагинально у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального периодов.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

1. Доказана роль недостатка витаминов и микроэлементов в прогрессировании и развитии рецидивов бактериального вагиноза.

2. У пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, в отличие от здоровых пациенток, наблюдается снижение уровня общего белка и альбуминов крови, тенденция к снижению уровней витаминов D<sub>3</sub>, B<sub>9</sub>, железа, а также ферритина, цинка, селена, хрома, меди, что приводит к рецидивам.

3. Разработанный комплекс дифференцированного подхода к лечению впервые выявленного и рецидивирующего бактериального вагиноза, направлен на снижение частоты рецидивов и профилактику заболевания, что улучшает репродуктивное здоровье.

#### **Методология и методы исследования**

В проведенном исследовании использованы клинико-лабораторные методы (изучение общего и репродуктивного анамнеза, анализ пищевого поведения больных и здоровых, изучен уровень витаминов, микроэлементов, биохимические показатели крови, гормоны крови), проведено исследование состояния влагалищной микробиоты у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим бактериальным вагинозом, в том числе в раннем периоде перехода в менопаузу.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от октября 2024 года и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом МЗ России от 19.03.2003 г., № 266.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Рецидиву баквагиноза способствует дефицит белка крови, витаминов D<sub>3</sub> и B<sub>9</sub>, железа и ферритина, микроэлементов (селена, хрома, цинка и меди),

что компенсируется дополнением к стандартной терапии витаминно-минеральных комплексов, препаратов белка, пробиотических ферментов, переводя применяемую антибактериальную терапию из разряда локальных антибактериальных средств в патогенетическую, отличаясь от тактики при впервые выявленном баквагинозе, компенсируемом деквалиния хлоридом, назначение которого подтверждено проведенным кластерным анализом.

2. В позднем репродуктивном периоде (36–49 лет) бактериальный вагиноз сопровождается проявлениями дефицита эстрогенов, что требует дополнительного назначения микродоз эстриола (0,03 мг) в сочетании с лактобактериями.

3. Обоснованность назначения витаминно-минеральных комплексов у пациенток обусловлена высокой корреляцией баквагиноза с витаминами А ( $r = 0,88$ ), D<sub>3</sub> ( $r = -0,89$ ), B<sub>12</sub> ( $r = 0,86$ ) и B<sub>9</sub> ( $r = -0,80$ ), общего белка крови ( $r = 0,88$ ), ферритина ( $r = 0,86$ ), магния ( $r = 0,83$ ), цинка ( $r = 0,90$ ), хрома ( $r = 0,75$ ), меди ( $r = 0,87$ ), марганца ( $r = 0,80$ ) и фосфора ( $r = 0,77$ ), демонстрирующих высокую патогенетическую связь между метаболическим статусом и рисками развития бактериального вагиноза, что подтверждено факторным анализом и достоверным отличием в использовании полезных продуктов питания в сравнении со здоровыми ( $p < 0,001$ ).

4. Использование дифференцированного подхода к терапии впервые выявленного и рецидивирующего бактериального вагиноза, основанного на коррекции нутритивного статуса и устранения дефицита витаминов и микроэлементов, позволило снизить частоту рецидивов в течение 6 и 12 месяцев наблюдения.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций, полностью обеспечены собранным достаточным количеством наблюдений, диагностическими и лабораторными методами исследования, что позволило провести статистический анализ.

Основные результаты проведенной работы были представлены на: международной научно-практической конференции прикаспийских государств (Астрахань, 2019 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья (Краснодар, 2023 г.); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья (Краснодар, 2024 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Акушерство и гинекология – междисциплинарное взаимодействие» (Сочи, 2025 г.).

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена 24 февраля 2026 года (протокол № 6) на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты, полученные в рамках проведенного исследования, были апробированы и внедрены в образовательную деятельность кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, в работу женской консультации, гинекологического отделения перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ «Краевая больница № 4» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно провел сбор первичного материала для данного исследования (100 %), изучил особенности анамнеза (общего и репродуктивного), лично разработал дизайн исследования, изучил научную литературу, провел сбор и систематизацию материала. Полученные в ходе исследования данные были проанализированы в соответствии с разработанными критериями, что легло в основу создания базы и проведения статистического анализа. Научные положения и выводы автором сформулированы лично.

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты, полученные при проведении диссертационного исследования, опубликованы в 4 печатных работах, из них 3 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 2 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных SCOPUS.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 29 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Библиография включает 260 источников, из них 204 – зарубежных и 56 – отечественных.

## ГЛАВА 1.

# РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ БИОЦЕНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Понятие: микробиота влагалища

Изучению микробиоты человека посвящены многочисленные исследования, и сегодня повсеместно предпринимаются попытки глобальной оценки состава микробных сообществ, населяющих человеческий организм, его роли в физиологических и патофизиологических процессах [23, 60, 91, 244]. Усилия междисциплинарных проектов (Human Microbiome Project – HMP, Integrative HMP – iHMP) направлены на профилирование нарушений в микробиоме человека, его кишечных, вагинальных, оральных, кожных и прочих сообществ, на оценку характеристик, распределения и метагеномики микробов из этих анатомических участков [234]. Результаты подобных интегративных проектов чрезвычайно важны для установления взаимосвязи между изменениями микробиоты и патогенезом заболеваний, а также в отношении выявления биомаркеров, имеющих прогностическое значение как для диагностики, так и для контроля терапии патологических процессов [71]. Необходимо заметить, что среди целого ряда изучаемых микробиот, именно влагалищной микробиоте было уделено особое внимание [12].

В процессе того, как формируется репродуктивная система, формируется и микрофлора биотопов, на которую оказывают влияние факторы, используемые для проведения прегравидарной подготовки. Микробиота изменяется при использовании различных методов лечения бесплодия, на которые оказывает влияние целый ряд факторов, в том числе и нормальная микрофлора этих биотопов [105, 166, 171, 211, 213]. Происходящее с рождения человека заселение

организма в целом микроорганизмами, влияет на здоровье человека, а гендерные взаимоотношения происходят непосредственно во влагалище, которое защищает организм женщины от целого ряда заболеваний [136]. Изменения в вагинальной микробиоте имеют важное значение для организма женщин, являясь микробиологически и метаболически важной средой.

Влагалищная микробиота включает в себя разнообразный массив микроорганизмов, наделенных как полезными свойствами, так и патогенными характеристиками [104, 232, 235]. Роль условно-патогенной флоры, которую можно определить в нижних отделах репродуктивного тракта, на сегодняшний день не до конца выяснена, так как она не вызывает клиники типичного воспаления [118, 221]. Для лучшего понимания состава и роли микробиоты во влагалище человека разработаны различные подходы, включая -omics технологии [173]. Молекулярные подходы, которые обычно используются в изучении микробных сообществ, включают полимеразную цепную реакцию (ПЦР) денатурирующий градиентный гель-электрофорез (PCR-DGGE), пиросеквенирование ДНК, флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH), количественную ПЦР и микроматричный анализ [92]. Помимо этого, современные «-omics» технологии, такие как метаболомика, метагеномика, метатранскриптомика и протеомика, активно используются в изучении функциональной активности микробных сообществ [183, 190]. Интеграция современных подходов способна расшифровать функциональные характеристики сложных микробных связей, путем объединения микробных и метаболических профилей с ролью их участия в состоянии здоровья человека [93, 126]. На сегодняшний день, в подавляющем большинстве исследований микробиоты человека, используются методики, основанные на изучении 16S rRNA генной последовательности, для идентификации состава сложных микробных сообществ, выявляя именно те микроорганизмы, которые являются причиной патологических изменений [99, 237]. С учетом внедрения продвинутых технологий высокоточного секвенирования, идентифицировано пять различных бактериальных сообществ [252]. По мнению многих исследователей, микробиота влагалища находится в

симбиотических взаимоотношениях с организмом-хозяином [143, 189, 233]. Грибы, в особенности рода *Candida*, вероятно существуют в качестве симбионта в слизистой влагалища, являясь частью сложной влагалищной экосистемы наряду с другими микроорганизмами [191]. Предполагают, что изменения состава микробиоты у женщин репродуктивного возраста сопряжены с динамическими колебаниями микробиоты влагалища [127, 128], что очевидно сопряжено с изменениями половых стероидов, возрастом, сексуальной активностью, использованием антимикробных средств [79, 152, 206, 227]. Формирование дисбиоза во влагалище приводит к избыточному росту условно-патогенной микрофлоры, что, в конечном счете, способствует манифестации воспалительных заболеваний [72, 178].

## **1.2 Дисбиоз влагалища и принципы его коррекции**

Дисбиоз влагалища отражает степень нарушенного баланса микробного сообщества влагалища и довольно часто ассоциируется с различными гинекологическими заболеваниями. Многочисленными исследованиями показана взаимосвязь между дисбиозом влагалища и высокой частотой влагалищных инфекций, таких как бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), а также инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): трихомониаз, папилломавирусные инфекции (ПВИ), хламидийная инфекция, а также высокой восприимчивостью к вирусу иммунодефицита человека и генитального герпеса [70, 75, 162, 175].

Одним из наиболее значимых проявлений влагалищного дисбиоза является изменение рН влагалища, сопряженное со снижением количества молочнокислых бактерий, что свойственно для пациенток с БВ, ВВК и прочими воспалительными заболеваниями [90, 250]. Смена состава микробного сообщества во влагалище может также приводить к развитию тяжелых

гинекологических и акушерских состояний, таких как невынашивание беременности, преждевременные роды [2, 174, 176, 240]. В целом, поддержание гармоничного баланса микробиоты влагалища является ключевым аспектом взаимодействия системы «микроорганизм-хозяин», что способствует здоровой экосистеме влагалища [155].

Для развития дисбиоза характерны изменения в иммунной системе, так как именно иммунные клетки и комменсалы, их симбиоз, влияют на развитие ряда инфекций, создавая предпосылки к прогрессированию вирусной патологии [18].

Новейшие тенденции в изучении человеческой микробиоты, обусловленные достижениями в области использования биотерапевтических свойств микроорганизмов [181], успехи в трансплантации фекальной микрофлоры [231], представляются эффективным направлением в лечении проблематичных влагалищных инфекций путем трансплантации влагалищной микробиоты [253]. Кроме того, рядом исследований показано, что пациентки, принимавшие *Lactobacillus* на фоне антимикробной терапии, продемонстрировали сниженную предрасположенность к рецидивам БВ [67, 78, 115]. Многочисленными исследованиями доказана клиническая эффективность использования пробиотиков в лечении пациенток с БВ [113, 194]. Благоприятные эффекты молочнокислых бактерий сопряжены с продукцией ими поверхностно-активных молекул, таких как пептидогликаны и экзополисахариды [124, 150]. Было показано их антагонистическое действие в отношении бактериальных и грибковых патогенных микроорганизмов, таких как *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* [160, 224]. Более того, дальнейшее понимание механизмов, лежащих в основе антимикробной активности молочнокислых бактерий и их производных, представляется перспективным направлением лечения дисбиоза влагалища бактериального генеза [82, 158].

Несмотря на успехи в лечении БВ, к нему нет однозначного отношения [32, 48, 209]. Здоровая вагинальная среда характеризуется преобладанием

лактобактерий над патогенными микроорганизмами, в отличие от которой при нездоровой вагинальной среде лактобактерии и патогенные организмы находятся в одинаковом соотношении и при воспалении влагалища преобладают патогенные микроорганизмы. Эти изменения ведут к необратимым процессам в микробиоте влагалища, если отсутствует лечение дисбиотических состояний и не происходит коррекции факторов риска.

### **1.3 Факторы, влияющие на развитие нарушений микробиоты влагалища**

Число исследований влагалищной микробиоты за последнее десятилетие возросло в геометрической прогрессии. Этими исследованиями выявлено разнообразие микробных сообществ, которые сформировали особый состав влагалищной микрофлоры [32, 88, 142, 151, 212, 225]. Данными многочисленных исследований показано, что микробные сообщества с доминированием молочнокислых бактерий характерны для микробиоты здорового влагалища, а более щелочная среда является проявлением патологических изменений в составе влагалищной микрофлоры [92, 257]. Колонизация и доминирование молочнокислых бактерий является отличительной особенностью здоровой влагалищной микробиоты, наиболее распространенными видами которой являются: *Lactobacillus (L.) crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii* [177, 184, 232]. Изменения состава микробиоты влагалища могут происходить на протяжении всех этапов жизни женщины, включая младенчество, пубертатный и репродуктивный периоды, беременность и менопаузу [85, 229]. Известно, что гормональные изменения, бесконтрольный прием антимикробных препаратов, менструации и спринцевания являются факторами, влияющими на временные изменения влагалищной микрофлоры [59, 96, 185, 217].

## 1.4 Роль лактобактерий в развитии дисбиоза влагалища

Относительная распространенность доминантных молочнокислых бактерий определяет тип микробного сообщества (TMC – community state types – CST) [252]. Типы микробных сообществ группируются в CST I, II, III, IV, V. Каждому типу микробного сообщества соответствует доминантный микроорганизм соответственно *Lactobacillus (L.) Crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, полимикробная флора, включая *Lactobacillus* и *Bacterial vaginosis-associated bacteria (BVAB)*, и *L. jerseni* [229, 252]. При этом отмечают, что доминирование в составе микробиоты влагалища *L. crispatus*, *L. jerseni*, *L. gasseri* ассоциировано в целом со здоровым влагалищем, тогда как роль *L. iners* в составе экосистемы влагалища не совсем ясна. CST IV подразделяют на две подгруппы IV-A и IV-B. Согласно данными Gajer et al. (2012), CST IV-A представлен умеренной порцией *L. iners* и анаэробов таких как *Corynebacterium*, *Fingoldia*, *Streptococcus*, *Aerococcus*, тогда как для CST IV-B характерно более высокое количество BVAB [225].

И если CST I, III, IV довольно хорошо изучены, то II и V встречаются очень редко: в I типе преобладают *L. crispatus*, во II типе – *L. gasseri*, в III типе – *L. iners*, в V типе *L. jerseni* и IV тип микробиома влагалища представлен полимикробным сообществом, которое состоит из строгих анаэробов: *Gardnerella*, *Atopobium (Fannyhessea)*, *Mobiluncus*, *Megasphaera Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister*, *Bacteroides* и др. [87, 89, 210, 226, 252]. Так, согласно данным Shuster H.J. et al. (2024), изменения микрофлоры влагалища в популяции беременных женщин группы риска преждевременных родов с доминантной *L. iners* в первом и втором триместре, сопряжено с проводимой терапией БВ [255]. Другим недавним исследованием влагалищного микробиома установлены взаимосвязи между составом микробиоты влагалища и организмом-хозяином, расовой и этнической принадлежностью, наличием микробных инфекций, курением, проводимой антимикробной терапией, высоким артериальным давлением, особенностями диеты и экономического статуса [89].

Наличие тех или иных молочнокислых бактерий во влагалище способствует формированию особой воспалительной парадигмы, соответствующей типу микробного сообщества. При этом, необходимо заметить, что присутствие *L. iners* при CST III и CST IV сопряжено с высоким уровнем провоспалительных факторов, такими как индекс подавления миграции макрофагов (MIF), интерлейкинов (IL)-1 $\alpha$ , IL-18, TNF- $\alpha$ , ответственных за активацию воспалительного ответа во влагалище [95, 230]. Микробиота с доминантной *L. crispatus* (CST-I) всегда ассоциируется со здоровым влагалищем, тогда как превалирование в составе микробиоты *L. iners* (CST-III) – в большей степени характерно для дисбиотического состояния [249, 254]. Многочисленными исследованиями продемонстрирована протективная роль *L. crispatus* в отношении ИППП, БВ, ВВК, в силу их способности продуцировать молочную кислоту и бактериоцины, что способствует поддержанию здорового статуса во влагалище [65, 81, 188]. Вместе с тем, недостаток синтеза ряда аминокислот *L. iners* объясняет зависимость экзогенного происхождения аминокислот, полученных из организма хозяина [208]. Именно это обуславливает особую чувствительность и зависимость от изменений условий окружающей среды и нутритивного статуса [208]. Продуцируемая молочная кислота в подобных условиях имеет изомерные формы (L-lactic acid), которые в недостаточной степени подавляют рост патогенной флоры при влагалищном инфекционном процессе [57, 228]. Кроме того, состав микробиоты влагалища в значительной степени отличается, подвергаясь влиянию с стороны меняющегося гормонального статуса (беременность или реализуемая менструальная функция), а также в зависимости от этнического происхождения [98, 192]. Влияние половых гормонов, в особенности эстрадиола, весьма значительно, что именно и обуславливает переход CST I (*L. crispatus* – доминантная флора) к CST III (*L. iners* – доминантная флора) или же смешанной форме молочнокислых бактерий [235].

Идентификация профагов в геноме *L. iners* указывает на их вероятное влияние на процессы адаптации и распространенности молочнокислых бактерий во влагалищной экосистеме [97].

## 1.5 Влагалищная микробиота при инфекциях, передаваемых половым путем и при условно патогенной инфекции

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), такие как хламидийная инфекция (*C. trachomatis*), гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*), трихомониаз (*Trichomonas vaginalis*) и сифилис (*Treponema pallidum*), зачастую клинически представлены тяжелыми формами цервицитов, уретритов, вагинитов и возможностью образования язв [94]. Согласно данным ВОЗ, ежегодно подобному инфицированию подвержены около 376,4 миллионов женщин [94, 243]. Эта группа пациенток находится в зоне риска развития рака шейки матки, бесплодия, преждевременных родов, воспалительных заболеваний органов малого таза [55, 117, 214, 215].

Именно сбалансированная микробиота влагалища, богатая молочнокислыми бактериями, способна модулировать пролиферацию эпителиальных клеток влагалища и продукцию D-молочной кислоты и, как следствие, сокращать процесс интернализации в эпителиальные клетки фрагментов *C. trachomatis* [13, 31, 84, 228].

Влагалище служит неким вместилищем уропатогенной флоры, которая обуславливает развитие инфекций мочевыводящих путей [238]. Наиболее распространенными патогенами являются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (группа В), *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* [139, 247].

Дисбиоз влагалища сопряжен с высоким риском урогенитальной инфекции в сравнении с микробиотой, представленной доминантной молочнокислой флорой [106, 246]. Несомненно, поддержание влагалищного гомеостаза способствует подавлению патогенной флоры, чувствительной к изменениям pH влагалища [129, 256].

Сегодня рассматривается вопрос об использовании своей протективной флоры для лечения рецидивирующего БВ (аутологичных лактобактерий), что

возможно явится перспективным направлением [40], дискутируются вопросы снижения чувствительности к стандартной терапии [11, 25, 48], что требует поиска новых решений.

## 1.6 Виды лактобактерий и их терапевтические возможности

Молочнокислые бактерии являются типичным представителем многочисленной группы бактерий. Они характеризуются как грамположительные, микроаэрофильные, кислотоустойчивые, не спорообразующие и способные к продукции молочной кислоты [109, 257]. Преобладающим родом молочнокислых бактерий, используемых в качестве пробиотиков, являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus* [42, 56, 148, 168].

Молочнокислые бактерии одобрены для безопасного применения в пищевом и фармацевтическом производстве [131, 156]. Так, например, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* в сочетании с *Streptococcus thermophilus* широко используются в качестве стартовой культуры при производстве йогуртов и сыров [245].

Исследованию пробиотических свойств молочнокислых бактерий в отношении патогенов, представленных в ротовой полости, в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), во влагалище и эпидермальной оболочке, посвящены многочисленные публикации [92, 122, 138, 216]. Так недавним исследованием была показана способность *Lactobacillus acidophilus* KS400 продуцировать бактериоцин, способствующий ферментации и подавлению роста *S. aureus*, *G. vaginalis*, *S. agalctiae* [120]. Доказана клиническая эффективность использования пробиотических свойств молочнокислых бактерий в лечении аэробных вагинитов, вызванных *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, с резистентностью к антимикробным препаратам [141, 147, 248].

Использование молочнокислых бактерий в качестве вспомогательной терапии оправдано при лечении рецидивирующих инфекций [182, 249]. Так недавним систематическим обзором и мета-анализом установлено удлинение безрецидивного периода при БВ на фоне использования пероральных форм молочнокислых бактерий (*L. fermentum* 57A, *L. gasseri* 57C, *L. plantarum* 57B), что способствует поддержанию кислотности влагалищного pH [200]. Вместе с тем, истинные механизмы того, каким образом оральные формы пробиотиков способны влиять на микробиоту во влагалище, остаются дискуссионными [187, 195, 199].

Интравагинальное использование пробиотиков было также предложено для восстановления нарушенной влагалищной микробиоты. Так в недавнем двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Russo et al. (2019) продемонстрировали значимое клиническое улучшение течения БВ, обусловленного *G. vaginalis* и *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*, при интравагинальном использовании пробиотиков [123]. Другим проспективным наблюдательным исследованием, включавшем 50 женщин в постменопаузе, показана эффективность *Lactiplantibacillus plantarum* PB067, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL050, *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020 в восстановлении влагалищной микробиоты и доминирования молочнокислой флоры [116]. Многочисленными исследованиями показана как клиническая эффективность применения пробиотиков, так и их использование для профилактики рецидивов БВ, ВВК [144, 204, 259]. Так в недавнем исследовании van de Wijgert J.H.N.M. et al. (2020) продемонстрировали 2,8-кратное снижение рисков рецидивов БВ по сравнению с группой, не получавшей комбинированное лечение, включающее интравагинальные формы пробиотиков [144]. Согласно данным Spaggiari L. et al. (2022) восстановление влагалищной микробиоты предотвращает развитие различных влагалищных инфекций и снижает частоту рецидивов [157]. При этом по мнению Xie et al. (2017), нет убедительных доказательств того, чтобы рекомендовать только изолированное использование пробиотиков для предотвращения БВ и ВВК [201].

Влагалище обладает уникальной микрофлорой, поддерживающей внутреннюю экосистему с физическими и химическими характеристиками, находящиеся в таком динамическом равновесии, которое обеспечивает здоровый статус, соответствующий возрасту и состоянию женщины [63, 80].

Нормальный уровень pH влагалища женщин репродуктивного возраста составляет, согласно многочисленным исследованиям, от 3,8 до 4,5 [102, 163, 256]. Многочисленные факторы могут приводить к изменениям или нарушениям значений влагалищного pH, включая вагинальные инфекции, старение, сексуальную активность, гормональные нарушения, а также использование спринцеваний [119, 223, 236]. Поддержание физиологических значений pH влагалища сопряжено с доминантной микробиотой в соответствии с предложенной Ravel et al. в 2011 году классификацией [252], идентифицировавшей пять типов микробных сообществ во влагалище: *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii* и пятый тип с низким содержанием молочнокислых бактерий и более высокой долей анаэробных микроорганизмов. Уровень pH широко используется как диагностический критерий клинического статуса и прогностических оценок в ведении пациенток с различными вагинитами [100, 145]. Уровень pH влагалищной жидкости 4–4,5 и менее рассматривается многими исследователями как критерий отсутствия клинических проявлений вагинита, тогда как pH свыше 4,5 может быть проявлением БВ [101]. Уровень pH при трихомониазе может повышаться до 6,5 и выше [167, 193, 196].

Уровень pH влагалища – возраст-зависимый показатель. И если для репродуктивного возраста характерен pH 4,0–4,5, то перед менархе и в постменопаузе этот показатель может быть 4,5 и выше [86, 121]. Уровень влагалищного pH, являясь составляющей «вагинального здоровья», сопряжен с метаболической активностью *L. acidophilus* и другой эндогенной флоры, уровнем эстрогенов, гликогена, а также с наличием сапрофитной и патогенной флоры, динамическим равновесием этих и прочих факторов [19, 103, 218]. Использование оценки уровня pH в соответствии с клиническими симптомами

для скрининга БВ может повышать чувствительность диагностики до 84,1 % (95 % CI: 73.67-90.86) [161]. При этом точность микробиологической диагностики, сочетание ее с определением уровня рН, весьма низкие и выполняются, согласно недавним исследованиям, в 17,4 % случаев [108]. Подобная практика приводит к тому, что 42 % женщин получают несоответствующее лечение [242]. Вопросы диагностики, своевременности предпринимаемых терапевтических мероприятий у пациенток с влагалищным дисбиозом, БВ, ВВК, в особенности в период перименопаузы и менопаузы, становятся предметом многочисленных исследований [61, 73, 74, 198, 258].

### **1.7 Бактериальный вагиноз и выбор терапии**

Широко известно, что БВ является наиболее распространенным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста во всем мире [134], являясь невоспалительным синдромом, который характеризуется дисбиозом вагинальной микробиоты, заключающейся в снижении количества лактобактерий и увеличении облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов. Так по данным недавнего систематического обзора и мета-анализа, общая распространенность БВ составляет от 23 % до 29 % [134]. Влагалищный дисбиоз при этом характеризуется снижением во влагалищной микробиоте числа лактобактерий, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода и преобладанием факультативных и строгих анаэробов (*Gardnerella* spp., *Prevotella* spp., *Fannyhessea* vag.) [76, 85]. Незвзирая на огромное количество исследований, этиология БВ остается неизвестной, хотя выдвигаются концептуальные модели его возникновения [65, 137]. Согласно эпидемиологическим данным, БВ сопряжен с ИППП [77, 219]. Традиционно БВ диагностируется клинически с использованием критериев Amsel или микробиологически с помощью шкалы

Nugent влагалищных штаммов. Критерии Amsel включают гомогенные серовато-белесые влагалищные выделения; влагалищный pH > 4,5; «рыбный» запах выделений, усиливающийся при добавлении 10 % раствора КОН (гидроксида калия); а также наличии  $\geq 20$  % «ключевых» клеток при микроскопии выделений [186]. При этом, наличие трех из четырех критериев позволяет установить диагноз БВ [186]. Кроме критериев Amsel и Nugent, согласно клиническим рекомендациям [26], проводят микроскопию нативных и/или окрашенных по Граму мазков влагалищной жидкости, соскобов эпителия влагалища с шейки матки и стенок влагалища, которые берут из верхней трети боковых сводов влагалища и при этом обнаруживают «ключевые клетки». В виду низкой специфичности не рекомендуется проведение культурального исследования. Используют исследование ПЦР в реальном времени (Фемофлор 16 «ДНК-Технологии», Россия), которое имеет важное диагностическое значение для выявления высоких концентраций микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Необходимо учитывать, что качественное обнаружение *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus spp.* при помощи молекулярно-генетического анализа не позволяет подтвердить диагноз БВ.

Подавляющее большинство исследований БВ сфокусировано на женщинах репродуктивного возраста, распространенность БВ составляет свыше четверти в общей популяции с некоторыми расовыми различиями [134].

Состав влагалищной микробиоты является весьма динамичным и подвержен влиянию как со стороны возраста и этнических особенностей, так и ряда физиологических факторов и состояния иммунной системы. Вагинальные инфекции, лекарственная терапия, равно как и образ жизни, и диета влияют на влагалищную микробиоту [133]. Подобные изменения, происходящие на протяжении всей жизни, оказывают существенное влияние на качество жизни женщин [62].

Микроэкология влагалища – динамический процесс. Незначительные изменения в составе микробиоты влагалища могут регулироваться самостоятельно. Однако, серьезные нарушения могут приводить к гинекологическим заболеваниям [83, 109].

Пробиотики представляют собой активные микроорганизмы, способные колонизировать желудочно-кишечный и репродуктивный тракты, неся благоприятные изменения для организма хозяина [169]. Известно, что *Lactobacillus*, как наиболее доминирующий вид бактерий во влагалищной микробиоте, могут поддерживать или приводить к изменениям во влагалищной экосистеме [130, 159, 239].

Одним из перспективных направлений научных исследований, а также клинических мероприятий, является трансплантация фекальной микробиоты, одобренной FDA для орального применения [126]. Помимо этого, весьма распространенной стратегией, находящейся в фокусе внимания многих исследователей, является использование пробиотиков в широком спектре патологических состояний, включая кардиометаболические, иммунные и даже неврологические нарушения [149, 203, 241].

Невзирая на столь очевидный прогресс, наше понимание состава микробиоты, его динамическое изменение при гинекологических заболеваниях остается чрезвычайно недооцененным [110, 170].

Использование пробиотиков, определяемых как «живые микроорганизмы, которые назначаются в адекватном количестве, благоприятно воздействуя на состояние здоровья организма-хозяина» [125], приводят к улучшению дисбиотических состояний не только влагалища, но и желудочно-кишечного тракта, которые, как известно, могут являться провоцирующим фактором развития нарушений психоэмоциональной сферы. В научном эксперименте было показано, что лечение пробиотиком *L. paracasei* DG привело у мышей с дисбиозом к выраженному снижению реакции воспаления, что было продемонстрировано снижением экспрессии IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и iNOS ( $p < 0,05$ ). На этом фоне уменьшились морфологические изменения, а многократное использование пробиотика привело в эксперименте к значимому снижению депрессивно подобного поведения [66].

Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья представляет многообещающие результаты [153].

В 2020 году Cohen et al. (2020) проводили оценку эффективности LACTIN-V, содержащий штамм *L. crispatus*, в плацебо-контролируемом исследовании 152 женщин с рецидивирующим БВ в периоде пременопаузы в возрасте 18–45 лет. Спустя 12 недель комбинированной терапии, у 30 % женщин получавших пробиотик LACTIN-V, отмечался рецидив, тогда как в группе плацебо – у 40 % [205]. Кроме того, использование LACTIN-V сопровождалось снижением уровня провоспалительных маркеров [222]. Эффективность использования пробиотиков зависит от выбора штамма и режима дозирования. Так, например, использование пробиотика с различными штаммами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* на протяжении 2 месяцев имело клиническую эффективность, сопоставимую с применением метронидазола и с группой вне какого-либо лечения [144]. Многие авторы указывают на актуальность режима интравагинального введения пробиотика – наивысшая эффективность наблюдается при введении сразу после менструации, связывая меняющуюся клиническую эффективность с изменением уровня влагалищного pH при менструации [111, 207, 251].

Реколонизация влагалища при реализации комбинированного лечения ВВК с использованием антимикотиков и *Lactobacillus*-содержащих пробиотиков демонстрирует весьма разнящиеся результаты и потому для создания строгих клинических рекомендаций в отношении такой стратегии необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования [140, 180]. Введение пробиотиков и пребиотиков может поменять состав микробиома и облегчить течение ряда заболеваний не только репродуктивной системы, но и предотвратить развитие ожирения, воспаления и злокачественных новообразований [172].

Бактериальный вагиноз трудно поддается лечению и почти у 60 % пациенток наблюдается рецидив заболевания в течение года после приема антибиотиков [37, 38, 135], в связи с чем факторы риска БВ, которые связаны с питанием, могут представлять интерес в качестве потенциальных терапевтических целей. Имеются исследования, в которых продемонстрирована

связь между БВ и снижением питательных веществ в рационе, а также изменением концентрации витаминов D, A, C, E, железа, фолиевой кислоты, но при этом полученные результаты довольно противоречивы [165, 179]. Это было обусловлено тем, что не изучали связь между потреблением питательных веществ и микробиотой влагалища, которая была бы определена при помощи молекулярных методов. Основывались на исследованиях мазков отделяемого из влагалища, что является недостаточным.

### **1.8 Роль витаминов и микроэлементов в развитии бактериального вагиноза**

Необходимо понимать, что мы имеем в виду говоря о микроэлементах и макроэлементах, а также витаминах. К микроэлементам относят химические вещества, которые есть в норме в организме человека, но их содержание очень мало, это железо, йод, фтор, цинк, селен, медь, хром, молибден. Макроэлементы содержатся в человеческом организме в относительно большом количестве, и это натрий, кальций, магний, калий, хлор, фосфор и другие вещества. Макро- и микроэлементы являются минеральными веществами [27].

Витамины подразделяют на водорастворимые: тиамин (витамин B<sub>1</sub>), рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>), ниацин (B<sub>3</sub> или витамин PP), пантотеновая кислота (витамин B<sub>5</sub>), фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>), аскорбиновая кислота (витамин C) и биотин (витамин H) и жирорастворимые: ретинол (витамин A), колекальциферол (витамин D), токоферол (витамин E), менадион (витамин K) [27, 35].

Известно, что после поступления в организм витамины превращаются в свои активные формы, если мы улучшаем обеспеченность одним витамином, то это ведет к превращению другого витамина в активную форму. Витамины

усиливают свои физиологические свойства, когда они поступают в организм одновременно. Так витамины группы В взаимно усиливают действие друг друга на организм, что повышает их действие в отличие от монотерапии. Для того, чтобы достичь желаемый эффект необходимо рассматривать вопрос о применении комплекса витаминов [27, 28].

Имеется достаточное количество работ, посвященных использованию витаминно-минеральных комплексов (ВМК) во время беременности, на прегравидарном этапе и в послеродовом периоде [5, 7, 8, 9, 55], а работ, посвященных влиянию витаминов и микроэлементов на состояние микробиоты влагалища практически нам не встретилось. Только в работе L. Brabin et al. (2017) показана связь «типов состояния сообщества (CST)» и уровня железа [114]. При этом есть работы, которые подтверждают или отрицают роль витамина D в профилактике БВ [68, 154, 165, 179, 197].

В научной литературе имеются работы, которые посвящены теме таких клинических проявлений БВ, которые трудно поддаются лечению на фоне снижения уровня лактобактерий, авторами проведен поперечный анализ между потреблением микронутриентов и подтвержденным молекулярными методами БВ. Были сделаны выводы, что качественные диеты могут быть связаны с низким риском развития БВ, и был рекомендован по результатам исследования прием бетаина – пищевые его источники морепродукты, зародыши пшеницы или отруби и шпинат [69]. В 2021 году S.F. Mojtahedi et al. (2023) было проведено исследование случай-контроль 125 пациенток с БВ и 125 здоровых женщин, сравниваемых по возрасту и частоте половых актов, которое показало связь БВ с сывороточным дефицитом витамина D [68]. Полученные результаты демонстрируют то, что более низкие уровни витамина D в сыворотке крови значимо связаны с повышенным риском развития БВ.

Также рассматривался вопрос о влиянии уровня цинка на группу *Streptococcus B* в экспериментальном исследовании на мышах, при этом влияние цинка на здоровье влагалища пока не изучено. Авторы делают вывод, что присутствие стрептококка группы В во влагалище, нарушение вагинальной

микробиоты и дефицит цинка в рационе, являются тремя факторами, которые независимо связаны с неблагоприятными исходами беременности [146].

Таким образом, проведя анализ научной литературы, мы убедились, что имеются противоречивые данные о влиянии микроэлементов и витаминов на состояние микробиоты влагалища. Имеющиеся работы и «за», и «против» освещают не полный спектр всех необходимых для жизнедеятельности веществ (витаминов и микроэлементов), а вопросы их влияния на микробиоту влагалища отрывочны и противоречивы.

## ГЛАВА 2.

### ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Представляемое диссертационное исследование проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ректор – д.м.н. С.Н. Алексеенко), на клинической базе кафедры ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК (350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2, главный врач – С.А. Габриэль). Работа была проведена с 2020 по 2025 годы в соответствии с научным направлением кафедры «Репродуктивное здоровье семьи в интергенетическом интервале», зарегистрированное под № АААА-А20-120071690053-6.

#### 2.1 Дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью, для её достижения и выполнения поставленных задач, проведено исследование в соответствии с приказом МЗ России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869), этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013 г. с изменениями 2024 г.), все исследования были проведены в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Участвующие в исследовании пациентки давали добровольное информированное согласие, в котором в понятной и доступной форме были описаны методы исследования и продемонстрирована его суть. Для отбора

пациенток, принимающих участие в исследовании, а также формирования групп исследования, нами разработаны критерии включения и невключения в исследование. Дизайн был утвержден на заседании НЭК ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России: протокол № 81 от 11.10.2019 г. (рисунок 1).

### I этап

Анкетирование пациенток групп А (n=47) и В (n=62)

Проспективное обследование пациенток с впервые установленным БВ. Группа I (n=60)

Обследование: анамнез, общий, репродуктивный, ИМТ, мазок на флору, Фемофлор16, pH ВЖ с последующей терапией интравагинально деквалиния хлорид 10 мг

### II этап

Проспективное обследование пациенток с рецидивирующим БВ (1 группа, n=62) и здоровых женщин – контрольная (2 группа, n=30)

Группа 1 (n=62) - клиническая

Группа 2 (n=30) - контрольная

Подгруппа 1А (n=32)

Подгруппа 1В (n=30)

Обследование: биохимия, витамины, микроэлементы, мазки на флору, Фемофлор 16; pH ВЖ. Индекс нутритивного риска

Обследование: мазки на флору, Фемофлор 16, pH ВЖ

Подгруппы 1А и 1В стандартная терапия БВ;  
Подгруппа 1А: дополнительно протеин, витамин D<sub>3</sub>, ВМК, L. casei DG, эстриол 0,03 мг + с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ) 6 дней.

### III этап

Группа пациенток периода раннего перехода в менопаузу (n=36) из них с БВ (n=11)  
Обследование: гормоны крови, Фемофлор16, pH ВЖ, PAP-тест, ИСЭВ, ИВЗ, маммография  
Лечение БВ: стандартная терапия, ВМК, протеин, L. casei DG, эстриол 0,03 мг + с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ) 12 дней с поддерживающей терапией длительно.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Критерии включения.** Пациентки репродуктивного и перименопаузального возраста 18–50-ти лет включительно, предъявляющие жалобы на гомогенные беловато-серые выделения из влагалища, дискомфорт в области наружных половых органов, болезненность при половых контактах и мочеиспускании, зуд, жжение в области половых органов и при мочеиспускании, способные выполнять условия исследования, не имеющие инфекций, передаваемых половым путем при включении в исследование, подписавшие письменное информированное согласие, при отсутствии тяжелой экстрагенитальной патологии и сахарного диабета.

**Критерии невключения.** Пациентки до 18 лет и старше 50 лет, отсутствие БВ (исключение группа сравнения), при кровотечениях неясной этиологии, применении системной/местной антибактериальной терапии в течение предшествующего исследованию месяца, использующие гормональные препараты в предшествующие 6 месяцев, имеющие индивидуальную непереносимость используемых лекарственных средств, страдающие онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, заболеваниями вульвы и влагалища (склеротический лишай, интраэпителиальные дисплазии шейки матки и влагалища), тяжелой экстрагенитальной патологией, сахарным диабетом, не подписавшие информированное согласие на проведение исследования.

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе проведено анкетирование пациенток с БВ (впервые выявленным и рецидивирующим) с целью анализа менструального, соматического и гинекологического анамнезов, а также оценен пищевой дневник анкетированных, который пациентки заполняли самостоятельно в течение 7-ми дней, отвечая на вопросы: что ела, во сколько и сколько. Всего было обследовано 109 пациенток, которые составили две группы: А группа (n = 47) и В группа (n = 62), различались группы лишь тем, что в А группе были пациентки с впервые возникшим БВ, а в группе В – с рецидивирующим БВ.

Параллельно нами проведено проспективное наблюдательное исследование и дана оценка течения впервые возникшего БВ у пациенток

репродуктивного возраста, которые составили I группу (n = 60). В исследовании была использована анкета со специально разработанным опросником, в котором отмечали предъявляемые жалобы и оценивали проводимую терапию (Приложение А).

Отбор пациенток в исследование (группа I – впервые возникший БВ и группа 1 – рецидивирующий БВ) проводился с использованием критериев Амсея (клиническая диагностика: однородные серовато-белые выделения; рН влагалищной жидкости > 5,5; наличие ключевых клеток) и критериев Ньюджента (лабораторная диагностика: оценка количества лактобацилл – 0–3 балла нормальная микрофлора, характерно большое количество лактобацилл; 4–6 баллов промежуточное состояние, характерна смешанная микрофлора; 7–10 баллов бактериальный вагиноз, характерно малое количество или отсутствие лактобацилл, много *Gardnerella vag.* и *Bacteroides*) для достоверной диагностики и формирования групп исследования.

При первом посещении врача акушера-гинеколога с жалобами, характерными для баквагиноза, забора материала для диагностических исследований, проведен ориентированный выбор терапии с использованием препарата деквалиния хлорида 10 мг, который назначался в течение 6 дней интравагинально. В динамике оценивали жалобы пациенток: количество и характер выделений из половых путей, наличие или отсутствие зуда наружных половых органов и влагалища у обследованных, наличие диспареунии и дискомфорта в повседневной жизни с проведением оценки тяжести предъявляемых жалоб от легкой и средней степени, до тяжелой. Оценка проводилась при первичном осмотре, через 6 дней (после окончания терапии деквалиния хлоридом) и через 1 месяц после завершения курса терапии. У всех пациенток оценены не только жалобы, но также был выяснен анамнез жизни, изучена экстрагенитальная патология, репродуктивный анамнез, который заключался в определении возраста начала первой менструации (менархе), длительности менструации и менструального цикла (МЦ), оценивали возраст начала половой жизни, а также количество половых партнеров. У всех

пациенток выяснили их контрацептивный анамнез, количество беременностей и их исходов, если таковые имелись. Всем обследуемым был проведен осмотр на гинекологическом кресле: при этом проводился осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах и бимануальное исследование.

В динамике (до начала терапии, после её окончания и через 1 месяц после её окончания), проводился анализ мазков на флору из отделяемого влагалища, а также использовали для исследования Фемофлор 16, было изучено состояние отделяемого влагалища. Частота рецидивирования БВ оценивалась через 6–12 месяцев.

На втором этапе проведен проспективный анализ и лечение рецидивирующего БВ 62-х пациенток с 3-мя и более эпизодами обострения в течение года, составивших 1 группу ( $n = 62$ ), которая была разделена на две подгруппы: 1А ( $n = 32$ ) и 1В ( $n = 30$ ), отличающиеся комплексом обследования и проводимого лечения. Пациентки 1 группы были сформированы из числа обратившихся на прием с характерными для БВ жалобами, которым, согласно критериям Амсея и Ньюджента, был поставлен диагноз рецидивирующий БВ. В 1 группе проведен анализ репродуктивного и соматического анамнеза. Обе подгруппы 1 группы получали стандартную терапию БВ: внутрь в течение 7 дней назначался метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки и интравагинально комбинация клиндамицина (2 г) и буюконазола (2 г) по 1 аппликатору 3 дня. В обеих подгруппах определяли состояние микробиоты влагалища методом Фемофлор 16 в динамике, изучали характеристики мазка на флору. В 1А подгруппе определяли также ряд биохимических, гормональных показателей, уровень витаминов и микроэлементов до начала терапии и после её окончания. В 1А подгруппе дополнительно назначали белковые препараты, витаминно-минеральные комплексы (ВМК), содержащие витамины и микроэлементы, необходимость которых была доказана проведенным факторным анализом и пробиотические лактобактерии – *Lacticaseibacillus paracasei* DG I-1572 DSM 34154 (*L. casei* DG<sup>®</sup>) по 1 флакону в день до 2-х месяцев в течение полугода.

Группу 2 (n = 30) составили здоровые пациентки, обратившиеся в женскую консультацию на профилактический осмотр. Во 2 группе, также как и в 1А подгруппе, наряду с определением состава микробиоты влагалища, определяли биохимические показатели, уровень витаминов и микроэлементов.

На III этапе у пациенток старше 40 лет путем сбора анамнеза и изучения жалоб, указывающих на наличие симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА) и клиники БВ, было отобрано 36 пациенток, которые согласно STRAW+10 соответствовали раннему переходу в менопаузу. У всех проведено исследование уровня гормонов крови (ФСГ, ЛГ, Ингибин В). Из этого числа у 11 (30,6 %) пациенток диагностирован БВ. Изучали состояние микробиоты влагалища (Фемофлор 16), измеряли pH влагалищной жидкости (ВЖ), оценивали величину индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ), определяли индекс вагинального здоровья (ИВЗ), всем пациенткам проведен РАР-тест, в возрасте 40 лет и старше сделана маммография. Пациенткам была назначена стандартная терапия БВ в сочетании с ВМК, протеинами, L. casei DG<sup>®</sup> и интравагинальным препаратом, сочетающим эстриол 0,03 мг и ацидофильные лактобактерии (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ).

## 2.2 Анализ пищевого поведения

Среди пациенток А и В групп проведено изучение и оценка дневников питания, которые они заполняли в течение 7-ми последовательных дней. После получения данных, оценивали каждый из семи дней по количеству усвоенных калорий. За норму принимался уровень килокалорий, соответствующий физическим затратам и весу обследованных.

В среднем это составило ежедневно при неактивном образе жизни 1800 к/кал; при умеренно-активном – 2200 к/кал и при активном образе жизни 2400 к/кал.

Нами проведен также учет потребляемых пациентками продуктов, исходя из того, что может их беспокоить при наличии различных жалоб (таблица 1).

Таблица 1 – Симптомы, недостаток витаминов, источники витаминов

Симптомы	Недостаток витаминов	Источник витаминов
Головная боль	В <sub>3</sub>	«А» – морская капуста, брокколи, сыр, печень;
Потеря волос, перхоть	А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>12</sub> , С, Е	«В <sub>1</sub> » – цельное зерно, мясо (особенно свинина, печень), орехи, бобовые, картофель;
Заболевания зубов	С, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub>	«В <sub>2</sub> » – молоко, сыр, печень, мясо, рыба, яйца
Потеря аппетита	В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub>	«В <sub>3</sub> » – ржаной хлеб, гречка, орехи, дрожжи, яичный желток, красное мясо, рыба, грибы
Проблемы с кожей	А, С	«В <sub>6</sub> » – говядина, треска тунец, молоко, яйца
Перепады настроения	В <sub>6</sub> , С	«В <sub>12</sub> » – яйца, моллюски, лосось, тунец, мясо (говядина, свинина, печень, субпродукту), молоко
Склонность к инфекции	А, С	«С» – цитрусовые, томаты, картофель, брокколи, клубника, сладкий перец, плоды шиповника
Раздражительность	В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , РР	«Е» – растительные масла, орехи, семечки, зеленые листовые овощи, ростки пшеницы

Также нами были изучены клинические проявления дефицита микроэлементов (таблица 2).

Несмотря на то, что точный дефицит микроэлементов могут продемонстрировать только лабораторные тесты, учет жалоб, а также пищевых пристрастий, помогает правильно выбрать тактику терапии, направленную на общее укрепление организма.

Заподозрить дефицит микроэлементов можно при избыточной массе тела и ожирении, нарушениях пищеварения, расстройствах микробной флоры кишечника, аллергических реакциях, выпадении волос, заболеваниях ногтей, пигментации, наличии акне.

Нами в обеих группах был определен нутритивный риск (Nutritional Risk Index – NRI), расчет которого предложен в 80-х годах прошлого столетия G.P. Vuzby [202] и является одним из простых, но при этом достаточно объективных методов оценки потребления тех или иных продуктов питания.

Таблица 2 – Микроэлементы, заболевания при их недостаточности, содержание в продуктах питания

Микроэлементы	Заболевания при дефиците	Источник микроэлементов
Железо	Анемия железодефицитная, сидеропения	Мясо, субпродукты, птица, рыба, гречка, ягоды, злаки
Медь	Анемии различные, дерматиты, пигментация, психические отклонения, нарушения терморегуляции	Разные орехи, рыба, морепродукты
Цинк	Риски депрессии, снижение иммунитета, проблемы с волосом и ногтями	Тыквенные семечки, устрицы, орехи, злаковые, бананы
Йод	Гипотиреоз, зоб, снижение интеллекта	Морская рыба, морепродукты, водоросли, грецкие орехи
Марганец	Атеросклероз, рост негатива от повышенного уровня холестерина	Злаки, орехи, бобовые
Кобальт	Нарушение обмена веществ, риск диабета	Ягоды, свекла, бобы
Селен	Аритмии, снижение иммунитета, одышка, частые инфекции	Грибы, морепродукты, виноград, фрукты
Фтор	Флюороз, болезни десен,	Вода, растительная пища
Хром	Повышенный уровень сахара крови, риск диабета, нарушения обмена веществ	Цельные злаки, грибы
Молибден	Расстройства пищеварения, нарушение обмена веществ	Капуста, шпинат, ягоды
Бром	Снижение гемоглобина, проблемы с вынашиванием беременности, бессонница, риск судорог	Орехи, злаки, морские водоросли, морепродукты, бобовые

Индекс нутритивного риска рассчитывали по формуле:

$$NRI = 1,519 \times \text{альбумин плазмы (г/л)} + 0,417 \times (\text{масса тела 1 (кг)} / \text{масса тела 2 (кг)} \times 100). \quad (1)$$

Классифицировали нутритивный статус по следующей схеме:

- без нутритивной недостаточности ( $NRI > 97,5$ );
- умеренная нутритивная недостаточность ( $97,5 > NRI > 83,5$ );
- тяжелая нутритивная недостаточность ( $NRI < 83,5$ ).

Таким образом, нами была проведена оценка потребления пищевых продуктов в группах исследования и оценен их нутритивный риск.

### 2.3 Лабораторные методы, используемые в исследовании

Утром, натощак, стандартным способом из локтевой вены с интервалом 12–14 часов от последнего приема пищи, набирали кровь для проведения необходимых анализов: определяли ряд биохимических показателей, в том числе и коагулограмму. В подгруппе 1А и во 2 группе определяли витамины, микроэлементы, в группе пациенток в переходе в менопаузу – гормоны крови.

Биохимические показатели включали: общий белок (N = 65–85 г/л), альбумин (N = 35–50 г/л), железо (Fe) (N = 7,2–25,2 мкмоль/л), ферритин (N = 10–160 нг/мл), глюкозу (N = 3,8–6,1 ммоль/л), инсулин (N = 3,21–20 мкМЕ/мл), щелочную фосфатазу (ЩФ) (N = 70–270 ед/л), холинэстеразу (N = 3,93–10,8 ед/л), креатинин (N = 53–97 мкмоль/л), мочевины (N = 2,5–8,3 ммоль/л), холестерин (N > 6,2 ммоль/л много; желательно 3,1–5,2 и пограничный 5,2–6,2), триглицериды (N = 0,5–1,7 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) (N = 1,2–1,82 ммоль/л, защитный уровень не менее 1,42 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (N = 2,2–4,8 ммоль/л), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) (N = 13–220 Ед/л). Показатели коагулограммы: фибриноген (N = 2–5 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (N = 22,1–28,1 сек); протромбиновое время (ПТВ) (N = 10,5–16 сек); d-димер (N = 0–0,25 мкг/мл). Определяли уровень гомоцистеина (N = 0–15 мкмоль/л). Перечисленные показатели определяли в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария).

Уровень гормонов определяли на 2–3 дни менструального цикла, до 09.00 утра натощак из локтевой вены через 2–3 часа после сна. Нами проведено исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), N = 1,98–11,6 мМЕ/л; лютеинизирующего гормона (ЛГ), N = 1,1–11,6 мМЕ/л, пролактина, N = 64–395 мМЕ/л, а также уровень тиреотропного гормона (ТТГ), N = 0,46–4,68 мМЕ/л, свободного T<sub>4</sub>, N = 10–28,2 пмоль/л и свободного T<sub>3</sub>,

$N = 4,26-8,1$  пмоль/л, Ингибина В,  $N = 40-170$  пг/мл и уровень эстрадиола,  $N = 18,4-201$  рМоль/л. Гормональные показатели в сыворотке крови определяли с использованием гормонального анализатора Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-системы иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

Витамины и микроэлементы также определяли в сыворотке крови утром натощак: Цинк ( $N = 10,7-17,5$  мкМоль/л); Медь ( $N = 12,56-24,34$  мкМоль/л); витамин Е ( $N = 5-18$  мкг/л); витамин А ( $N = 0,3-0,8$  мкг/мл); Магний ( $N = 0,66-1,07$  ммоль/л); Фосфор ( $N = 0,9-1,5$  ммоль/л); Кальций общий ( $N = 2,15-2,5$  ммоль/л); Марганец ( $N = 0,66-1,07$  ммоль/л); Хром ( $N = 0,05-2,05$  мкг/л); Селен ( $N = 70-150$  мкг/л); витамин В<sub>9</sub> ( $N = 3-17$  нг/мл); гомоцистеин ( $N = 4,6-12,4$  мкмоль/л), который определяли после 24 часового отсутствия потребления любых белков; витамин В<sub>12</sub> ( $N = 239-931$  пг/мл). Определяли показатели в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария).

Некоторые показатели общего анализа крови также определяли путем пункции локтевой вены утром, натощак до 09.00 часов, вне зависимости от дня менструального цикла. Это был уровень гемоглобина ( $N = 121,3-148,7$  г/л), гематокрита ( $N = 34,79-44,27$  %) и количество тромбоцитов ( $N = 167,6-389,4 \cdot 10^{12}/л$ ).

## 2.4 Исследование вагинального отделяемого

Проведена оценка влагалищного мазка отделяемого влагалища и цервикальной слизи: определяли уровень лейкоцитов, наличие и количество эпителия, слизи, присутствие «ключевых клеток», флору. Мазки брали из цервикального канала (ц/к) и верхней трети переднебокового свода влагалища (вагина). Определяли степень чистоты влагалища, под которым подразумевали

количество и их соотношение: нормальной, условно-патогенной и патогенной микрофлоры.

Метод **Фемофлор 16** является молекулярно-биологическим исследованием качественного и количественного состава микрофлоры влагалища, определяемого при помощи ПЦР в режиме реального времени. При его использовании возможно определить 25 показателей, метод включает также контроль взятия материала, общую бактериальную массу (ОБМ) и 23 микроорганизма. Для забора образцов использовали одноразовые стерильные зонды с последующим погружением материала в специальные пластиковые пробирки 1,5 мл в объеме, которые содержат 300 мкл стерильного физиологического раствора. Перед забором материала пациентка должна выполнять следующие требования правильного проведения анализа: исключались любые манипуляции перед проведением исследования (спринцевания, туалет половых органов), в забранном материале отсутствовала примесь крови, а также имелся минимум слизи. Зонд с полученным материалом после процедуры забора материала, погружали в пробирку с транспортной средой, тщательно при этом его прополоскав. Для удаления лишней жидкости при извлечении зонда из пробирки, прижимали его к стенке пробирки. От времени взятия материала до исследования проходило не более 24 часов, составив в среднем 4–8 часов.

Необходимо отметить, что во всех образцах контроль взятия материала (КВМ) был выше 4,0 [16]. Исследованию предшествовала процедура центрифугирования при 13 000 G в течение 10 минут. Выделение ДНК и РНК из полученного материала было проведено при помощи реагентов для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА-НК (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Аmplификация проводилась в режиме «реального времени» (РВ) при помощи прибора «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). Каждый цикл амплификации измеряли уровень флуоресценции по каналам FAM, HEX, ROX. Полученные результаты обрабатывались автоматически с использованием программного обеспечения.

Какой тип микробиоценоза у наших пациенток, оценивали по доле лактобациллярной флоры: при доле лактобактерий в ОБМ 80 % и выше, считали, что у пациентки имеется «нормоценоз», при полном отсутствии лактобактерий или их доле в ОБМ менее 80 % считали, что у обследуемой женщины имеется «дисбиоз».

Определение штаммов лактобактерий проводили путем проведения масс-спектрометрии – матрично-активированная лазерная десорбционная / ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия – MALDI-ToF microflex с помощью аппарата масс-спектрометр microflex производства фирмы «Bruker Daltonics Inc», США. Забор материала осуществляли из цервикального канала и влагалища путем использования тонкого стерильного тампона, который затем помещали в контейнер COPAN с транспортной средой Амиес и доставляли в лабораторию в течение 48 часов.

При помощи **pH-метрии** исследовали кислотность влагалищной среды. Процедура заключалась в измерении pH ВЖ с помощью пластиковых лакмусовых тестовых полосок производителя «Биосенсор АН». Определяли уровень pH путем оценки изменения цвета. Цвет обозначает степень активности ионов водорода в растворе, количественно выражающее его кислотность или щелочность, уровень равный 7,0 называют нейтральным. Размер индикаторной тест-полоски составляет (3–6)´(60–90) мм, она выполняет функцию подложки, а на ней расположен сенсорный элемент. Результат оценивали после 5 минут наблюдения. Сенсорный элемент представляет собой специально обработанный pH-индикаторами (бромтимоловым синим и метиловым красным) материал, размером (3–6)´(3–6) мм, который создан из фильтровальной бумаги, он расположен на расстоянии 1–2 мм от края подложки. Именно сенсорный элемент обеспечивает реакцию с образованием окрашенного комплекса и служит для определения pH. При проведении исследования полоска вводилась в правый заднебоковой свод влагалища, при этом она прижималась к его стенкам на 10 секунд. После этого проводилась

оценка результата путем сопоставления полученной цветовой окраски тест-полоски со шкалой сравнения в упаковке [17, 24, 43]. Нами был использован Кольпо-тест рН («Биосенсор АН», Россия) с возможностью определения рН от 3,0 до 7,0 и шагом деления 0,2–0,3–0,5.

Оценка жалоб при наличии БВ проводилась по оценке тяжести выделений: легкой степени – не более одной дневной прокладки, средней степени – 2 и более дневных прокладки, но не более 4-х и тяжелой степени – использование пациенткой в течение дня прокладок на 1–2 капли и более. Тяжесть жалоб на зуд и дискомфорт оценивалась по шкале ВАШ (визуально аналоговая шкала) боли: до 3-х баллов – легкой степени, 4–7 баллов – средней и 8 и более – тяжелой степени. Жалобы на боли при половом акте и мочеиспускании также оценивали при помощи ВАШ.

## 2.5 Проведение PAP-теста

С целью дополнительного исследования и исключения неблагоприятных состояний со стороны шейки матки и вульвы, в группах исследования был проведен PAP-тест (таблица 3) с оценкой по системе Бетесда.

Для проведения теста забор материала проводили при помощи цервикальной щетки с экзоцервикса, с участка на границе многослойного и цилиндрического эпителия цервикального канала, а также из нижней трети эндоцервикса. Полученный материал подвергался окраске гематоксилином или оранжевыми красителями, после чего обрабатывался кислым красителем эозином. После этого определяли какие имеются изменения ядер и цитоплазмы клеток. Все полученные результаты клеточного состава и его описание были классифицированы по терминологической системе Бетесда (таблица 3). Тест проводили при первичном обращении пациентки. Во всех случаях неблагоприятные результаты мазка отсутствовали.

Таблица 3 – Терминология системы Бетесда (пересмотр 2004 г.)

NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие интраэпителиальных изменений или злокачественной опухоли
ASC	Atypical squamous cells	Атипические клетки плоского эпителия
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance	Атипические клетки плоского эпителия неясного генеза
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипические клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II, III	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II или III степени
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>	Карцинома <i>in situ</i>
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение
H-SIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
L-SIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
AGS	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGS, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипические железистые клетки, похожие на неопластичные
AGUS-NOS	Atypical glandular cells of undetermined significance not otherwise specified	Атипические железистые клетки, неопределенные
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Аденокарцинома <i>in situ</i>

## 2.6 Оценка индекса созревания эпителия влагалища и индекса вагинального здоровья

Индекс созревания эпителия влагалища (ИСЭВ) оценивали по формуле:

$$\text{ИСЭВ} = 0,5 \times \text{кол-во промежуточных клеток (\%)} + \quad (2)$$

$$+ 1 \times \text{кол-во поверхностных клеток (\%)}.$$

Норме соответствовал уровень ИСЭВ от 65 % и выше. Индекс вагинального здоровья (ИВЗ) определяли по 5 показателям, оцениваемым от 1

до 5 баллов: объем и качество влагалищного секрета, рН ВЖ, состояние эпителия оценивали по степени увлажнения, эластичности, признакам истончения, возможности травматизации: 5 баллов – отсутствие атрофии, 4 балла – незначительная атрофия, 3 балла – умеренная, 2 балла – выраженная и 1 балл – высшая степень атрофии.

## **2.7 Используемые лекарственные средства при лечении пациенток в представленном исследовании**

На первом этапе в I группе использовали препарат деквалиния хлорид по 1 (10 мг) таблетке, которые вводили во влагалище, в течение 6 дней. При назначении учитывали имеющиеся показания: бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, трихомонадный вагинит, а также возможность использования препарата для санации влагалища перед гинекологическими операциями и родами. Также учитывались и противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата и наличие язвенных поражений эпителия влагалища и шейки матки.

На втором этапе исследования терапия рецидивирующего БВ назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями [4]. Бактериальный вагиноз является невоспалительным синдромом, характеризуется дисбиозом вагинальной микробиоты, что выражается снижением количества лактобактерий и увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов. Это и определило терапию. В 1А и 1В подгруппах было проведено лечение по схеме: внутрь *per os* в течение 7 дней назначался метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки. Метронидазол является производным нитроимидазола, обладающим противопротозойным и противомикробным действием. Метронидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа spp.*, облигатных анаэробов *Bacteroides spp.* (в том числе

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella (P.bivia, P.buccae, P.disiens)*, и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*).

Одновременно использовали интравагинально комбинацию клиндамицина (2 г) и буюконазола (2 г) один раз в сутки, перед сном, в течение 3-х дней, одна доза которого соответствует одному полному аппликатору и содержит 5 г крема, это соответствует 100 мг буюконазола нитрата и 100 мг клиндамицина. Введение осуществлялось при помощи одноразового аппликатора, находящегося в упаковке препарата. Показания для назначения комбинации клиндамицина и буюконазола: бактериальные вагинозы, грибковые и смешанные вагиниты.

Учитывая, что нами изучен уровень витаминов и микроэлементов в крови, показатели общего белка и альбумина крови, назначалась терапия, компенсирующая выявленный дефицит.

Назначали белковое питание при исходных показателях общего белка ниже 65 г/л: специализированный продукт диетического лечебного питания, жидкая, готовая к употреблению, высокобелковая, высококалорийная смесь в бутылочках по 125 мл с нейтральным вкусом, внутрь курсом в течение 8 дней с первого дня терапии БВ.

Учитывая наличие у части пациенток дефицита витамина D<sub>3</sub> назначали терапию, способствующую восполнению дефицита: при выраженном дефиците назначали таблетки, содержащие по 50000 ЕД один раз в неделю в течение 2-х месяцев внутрь, затем переходили на поддерживающую дозу с контролем уровня витамина D<sub>3</sub>; при дефиците назначали таблетированные формы и или в виде капель в сутки 6000–8000 ЕД в течение 2-х месяцев с последующим контролем уровня витамина D<sub>3</sub>; при недостаточности витамина D<sub>3</sub>, назначали по 4000 ЕД ежедневно в течение 2-х месяцев с последующим переходом на поддерживающую дозу 1000 ЕД в таблетках или в каплях.

Всем пациенткам 1А подгруппы назначался ВМК в течение 2-х месяцев с первого дня терапии БВ и повторяли курс приема через 3 месяца. Назначаемый ВМК содержал витамины А, D<sub>3</sub>, Е и группы В, микроэлементы кальций, магний, железо, цинк, марганец, медь, селен, хром, докозагексаеновую кислоту в дозе, соответствующей инструкции.

Всем пациенткам с началом курса терапии БВ в течение 2-х месяцев и повторный курс через 2 месяца после окончания первого, назначали пробиотические лактобактерии *Lacticaseibacillus paracasei* DG I-1572 DSM 34154 – *L. casei* DG не менее  $5 \times 10^9$  КОЕ и фруктоолигосахариды 5263 мг, ежедневно в течение 30 дней по 1 флакону во время приема пищи, избегая прием горячих блюд. При рецидивирующем БВ назначали по 1 таблетке интравагинально 0,03 мг эстриола и *Lactobacillus (L.) acidophilus* KS400 в течение 6 дней.

У пациенток в периоде раннего перехода в менопаузу, а также при рецидиве БВ дополнительно назначали интравагинальный препарат, содержащий 0,03 мг эстриола и *Lactobacillus (L.) acidophilus* KS400 по 1 таблетке на ночь в течение 12 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию: по 1 таблетке на ночь два раза в неделю.

## 2.8 Статистический анализ

Статистический анализ проводился в среде пакета STATISTICA 13.3 (USA, Tibco).

На первом этапе исследования рассчитывали описательные статистики: число женщин в группах (N), среднее (M), стандартное отклонение среднего (m), медиану (Me), верхние и нижние квартили [25 %; 75 %]. На первом этапе показатели флоры влагалища до и после лечения сравнивали при помощи критерия Вилкоксона, использовали общепринятый уровень статистической значимости  $p = 0,05$ . Кластерную структуру пациенток относительно уровней

ДНК *Bacteria*, *Lactobacillus spp.* и количества лейкоцитов исследовали посредством дискриминантного анализа.

На втором этапе исследования характер распределения количественных показателей в большинстве случаев отличался от нормального, поэтому наряду со средним арифметическим ( $M$ ) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением ( $m$ ), данные характеризовались медианой ( $Me$ ), нижней  $Q_1$  и верхней  $Q_3$  квантилями [25; 75 %]. Оценку статистической значимости отличия количественных показателей между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Считали, что если  $|R| \leq 0,25$ , то корреляция слабая, если  $0,25 < |R| \leq 0,75$  – корреляция умеренная,  $|R| > 0,75$  – корреляция сильная [47]. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости  $p = 0,05$ .

Сравнение количественных показателей на втором этапе в группах до и после лечения в виду малого объема данных, не позволяет проверить соответствие распределения нормальному закону, поэтому для сравнения применили непараметрические методы, использовали критерий Краскела-Уоллиса. В работе были использованы критерии Вилкоксона.

Для анализа отличия категориальных показателей в группах после лечения воспользовались таблицами кросстабуляции.

Для оценки статистической значимости взаимосвязи между категориальным показателем и показателем, делящим объекты на группы, использовали критерии *хи-квадрат*, Пирсона, Максимум правдоподобия (М-П) *хи-квадрат*.

При проведении факторного анализа для определения числа выделяемых факторов (максимальное количество равно числу признаков, в нашем случае 17), построена таблица с использованием критерия Кайзера, в соответствии с которым следует выделить число факторов, равное количеству собственных значений, больших 1.

Считали, если уровень значимости  $p$  меньше, чем 0,05, то взаимосвязь статистически значимая. Силу, или степень взаимосвязи при кросстабуляции характеризовали статистиками: ФИ, коэффициентом сопряженности, Крамера [45, 46].

### ГЛАВА 3.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

### 3.1 Характеристика пациенток при развитии первичного и рецидивирующего бактериального вагиноза

Нами было проведено анкетирование 109 пациенток, обратившихся на прием в женскую консультацию по поводу беспокоящих их жалоб: обильные выделения, сопровождающиеся специфическим запахом несвежей рыбы, жжение, зуд, некоторые предъявляли жалобы на диспареунию и раздражение вульвы. Из этого числа у 47 пациенток диагностирован впервые возникший бактериальный вагиноз, которые составили А группу ( $n = 47$ ) и В группа ( $n = 62$ ) состояла из пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом (БВ), который возникал у них чаще трех раз (у некоторых в анамнезе было до 4–6 обострений БВ) в течение года. В процессе анкетирования были выяснены следующие показатели: возраст опрашиваемых, регулярность менструальной функции, частота сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, длительность заболевания БВ среди пациенток с рецидивирующим его течением. Кроме этого, нами было уделено внимание выяснению их пищевых пристрастий и приему витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

Возраст женщин в группе А составил  $27,06 \pm 3,6$  лет, при  $Me = 26,0$  лет и квартили  $Q_1; Q_3 [25,0; 29,0]$  лет. В группе В соответственно данные показатели составили:  $34,98 \pm 4,67$  года,  $Me = 35,0$  лет и квартили  $Q_1; Q_3 [32,0; 39,0]$ . Согласно критериев Манна-Уитни выявлена значимая разница в возрасте между группами ( $p < 0,001$ ), что продемонстрировано на рисунке 2.

Характеристика менструальной функции обеих групп представлена в таблице 4.

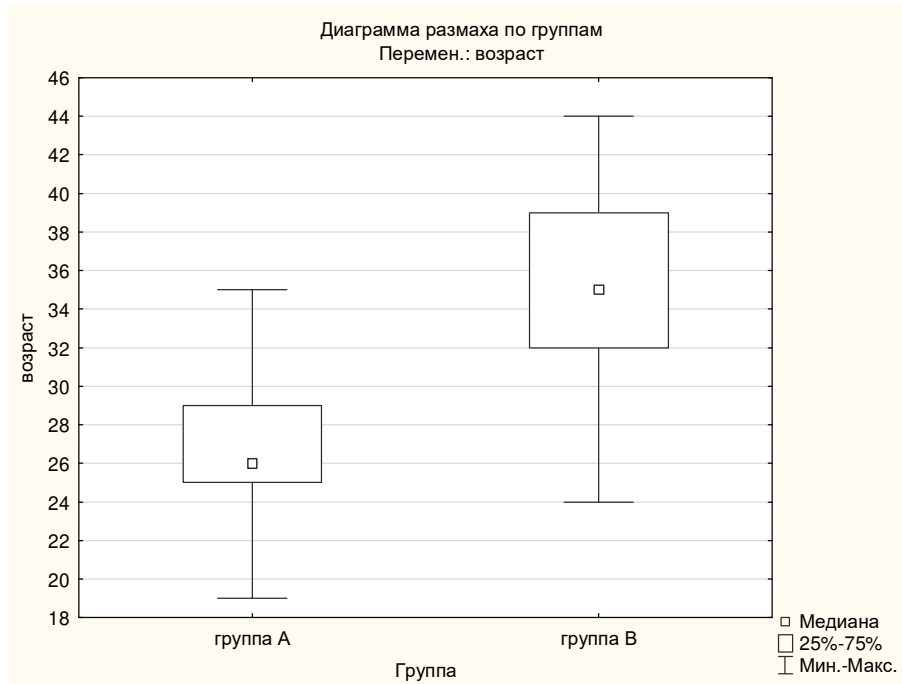


Рисунок 2 – Возраст (лет) в группах А и В

Таблица 4 – Характеристика менструальной функции в группах А и В

Показатель	Группа А, n = 47 М ± m, Ме, [Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	Группа В, n = 62 М ± m, Ме, [Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	р
Менархе, лет	12,89 ± 1,89 13,0 [12,0;13,0]	12,81 ± 0,97 13,0 [12,0;13,0]	0,525
Менструация, дни	4,79 ± 1,02 5,0 [4,0;5,0]	4,87 ± 1,03 5,0 [4,0;6,0]	0,657
МЦ, дни	28,66 ± 1,45 28,0 [28,0;30,0]	28,71 ± 1,37 28,0 [28,0;30,0]	0,833

Анализ данных таблицы 4 показал, что между группами А и В достоверной разницы в возрасте менархе, длительности менструации и менструального цикла (МЦ) не выявлено ( $p > 0,05$ ). Анализ категориальных показателей в обеих группах продемонстрировал отсутствие разницы в её регулярности: у всех пациенток обеих групп (100 %) менструации были регулярными ( $p = 1,0$ ). В группе А болезненные менструации были у 11 (23,4 %) пациенток, а в группе В у 20 (32,26 %),  $p = 0,307$ . Как мы видим по данной характеристике МЦ также нет

статистической разницы. Рассматривая наличие или отсутствие обильных менструаций, оказалось, что в группе А обильные менструации были у 5 (10,64 %) и в группе В у 20 (32,26 %) пациенток ( $p = 0,006$ ). Таким образом, мы видим, что в обеих группах менструальная функция группы не отличается и фон для развития БВ у них был одинаковым. Имеющаяся статистически значимая разница по числу пациенток с обильными менструациями скорее всего связана со значимым статистическим отличием в возрасте обследованных и наличием гинекологической патологии, что будет нами в дальнейшем рассмотрено.

Нами также определено в группе В, сколько прошло лет от первого эпизода БВ до настоящего времени (рисунок 3).

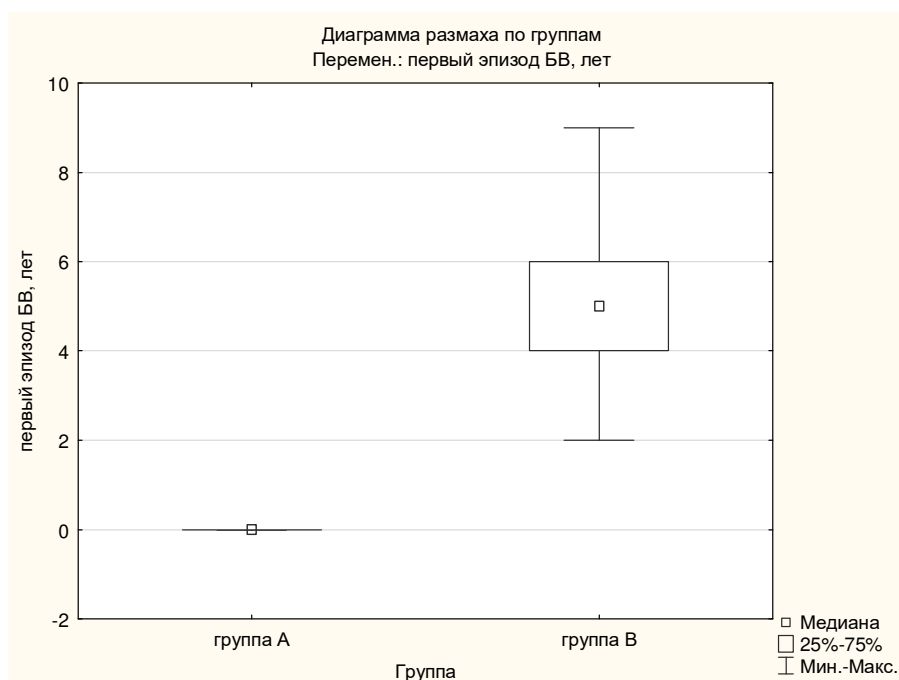


Рисунок 3 – Количество лет в группах, прошедшее после первого эпизода БВ

Оказалось, что к моменту обследования в среднем первый эпизод БВ был  $4,89 \pm 1,39$  года назад, при  $Me = 5,0$  лет и квартили  $Q_1; Q_3 [4,0; 6,0]$ . При том, что минимальный период составил в группе В – 2 года, а максимальный – 9 лет. Учитывая, что в группе А это был первый эпизод БВ, между группами выявлена значимая статистическая разница ( $p < 0,001$ ).

Мы проанализировали в группах А и В частоту имеющейся экстрагенитальной патологии (таблица 5).

Таблица 5 – Частота экстрагенитальной патологии в группах обследования

Заболевания	Группа А, n = 47		Группа В, n = 62		р
	абс	%	абс	%	
ССС	3	6,38	14	22,58	0,016
ЖКТ	7	14,89	18	29,03	0,077
ИМВП	10	21,28	21	33,87	0,145
Кожи	7	14,89	14	22,58	0,309
Дыхательной с-мы	10	21,28	22	35,48	0,103

Отличия выявлены между А и В группами только в частоте заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС),  $p = 0,016$ . Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), кожи и дыхательной системы была сравнима между аналогичными показателями в обеих группах.

Особое место в структуре заболеваний занимает патология молочных желез, так как доброкачественные её проявления находятся в компетенции врача акушера-гинеколога. Оказалось, что частота доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) в группе А была выявлена у 7 (14,89 %) пациенток и в группе В у 17 (27,42 %), при этом статистическая разница отсутствовала ( $p = 0,112$ ). Злокачественных заболеваний любой локализации в группах не было обнаружено.

Нами проведено сравнение частоты сопутствующей гинекологической патологии (таблица 6). В обеих группах были в основном воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), между группами выявлена статистически значимая разница ( $p = 0,019$ ). Кроме этого, в группе В статистически значимо чаще выявлен в анамнезе вагинит ( $p = 0,005$ ) и цервицит ( $p = 0,016$ ). Ряд гинекологических заболеваний (миома матки, генитальный эндометриоз) встречались в единичных случаях.

Таким образом, из числа пациенток группы В у 100 % в анамнезе был БВ, а у пациенток группы А в анамнезе он отсутствовал ( $p < 0,001$ ), а воспалительные заболевания внутренних половых органов, шейки матки и влагалища значимо чаще были среди пациенток группы В (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение частоты гинекологической патологии в группах А и В

Заболевания	Группа А, n = 47		Группа В, n = 62		р
	абс	%	абс	%	
ВЗОМТ	8	17,02	23	37,1	0,019
Вагинит	1	2,13	11	17,74	0,005
Цервицит	3	6,38	14	22,58	0,016

Клинические жалобы при БВ были в обеих группах (таблица 7), но если в группе А выделения были только легкой и средней степени, что мы показали в своих исследованиях [21], то в группе В – средней и тяжелой.

Таблица 7 – Сравнение жалоб между группами с впервые выявленным и рецидивирующим БВ

Жалобы	Группа А, n = 47	Группа В, n = 62	р
	абс/%	абс/%	
Выделения легкой степени	24/51,1	–	< 0,001
Выделения средней степени	23/48,9	54/87,1	< 0,001
Выделения тяжелой степени	–	8/12,9	0,011
Зуда не было	13/27,6	–	< 0,001
Зуд легкой степени	24/51,1	–	< 0,001
Зуд средней степени	10/21,3	22/35,5	0,107
Зуд тяжелой степени	–	40/64,5	< 0,001
Дискомфорт легкой степени	39/83,0	–	< 0,001
Дискомфорт средней степени	8/17,0	62/100,0	< 0,001
Дискомфорт тяжелой степени	–	–	1,0
Диспареуния нет	3/6,4	–	0,043
Диспареуния легкой степени	42/89,4	2/3,2	< 0,001
Диспареуния средней степени	2/4,2	60/96,8	< 0,001
Диспареуния тяжелой степени	–	–	1,0

В группе А у 27,6 % вовсе не было зуда, у 51,1 % присутствовал легкий зуд и тяжелый отсутствовал, а в группе В у 35,5 % был зуд средней степени, а у 64,5 % – тяжелой. В группе А в основном пациентки испытывали дискомфорт легкой (83,0 %) и средней степени (17,0 %), а в группе В жалобы были на дискомфорт средней степени у 100 % обследованных. Что касается

диспареунии, то её не было только у 6,4 % пациенток группы А, у 89,4 % была диспареуния легкой степени выраженности и у 4,2 % – средней. Среди пациенток с рецидивирующим БВ (группа В) в основной массе была диспареуния средней степени тяжести (96,8 %), а легкой только у 3,2 %.

Таким образом, более выраженная клиническая картина была у пациенток группы В с рецидивами БВ. Практически между всеми показателями (выделения всех степеней тяжести, зуд легкой и тяжелой степени, его отсутствие, дискомфорт легкой и средней степени тяжести, диспареуния легкой и средней степени тяжести, её отсутствие) имеется статистически значимая разница ( $p < 0,001$ ), выделения тяжелой степени значимо чаще были в группе В ( $p = 0,011$ ).

### **3.2 Пищевое поведение пациенток обследованных групп**

Мы провели анализ пищевого поведения при помощи самостоятельного заполнения пациентками пищевого дневника в течение 7 последовательных дней. В таблице 8 нами представлен весь спектр потребляемых пациентками обеих групп продуктов и напитков, а также ВМК. Оказалось, что в группе В статистически значимо чаще употребляют сладкие газированные напитки (СГН),  $p = 0,001$  по отношению к группе А. Такая же разница выявлена между группами по частоте использования легко усвояемых углеводов (ЛУУ),  $p = 0,001$  (таблица 8).

Статистически значимо реже в группе В использовали в пищу мясо ( $p = 0,007$ ), яйца ( $p < 0,001$ ), каши ( $p = 0,002$ ), молочные продукты ( $p < 0,001$ ), а также ягоды ( $p < 0,001$ ). В группе В чаще, чем в группе А использовали в пищу орехи ( $p = 0,041$ ) и рыбу ( $p = 0,024$ ). Нами не выявлено статистической разницы частоты использования в пищу овощей, фруктов, бобовых, а также в приеме ВМК. Необходимо отметить, что ни по одному из используемых продуктов не

достигнут показатель 100 %. А использование бобовых, орехов находится на низких цифрах в обеих группах (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ пищевого поведения в группах обследования за период 7-ми дней

Продукт/напиток	Группа А, n = 47		Группа В, n = 62		p
	абс	%	абс	%	
СГН	17	36,17	42	67,74	0,001
Мясо	36	76,6	32	51,61	0,007
Рыба	26	55,32	47	75,81	0,024
Фрукты	44	93,62	55	88,71	0,371
Овощи	31	65,96	41	66,13	0,985
ЛУУ	31	65,96	57	91,94	0,001
Ягоды	39	82,98	29	46,77	< 0,001
Яйца	40	85,11	27	43,55	< 0,001
Бобовые	5	10,64	5	8,06	0,646
Орехи	5	10,64	16	25,81	0,041
Молочные продукты	39	82,98	30	48,39	< 0,001
Консервы	7	14,89	36	58,06	< 0,001
Каша	34	72,34	27	43,55	0,002
ВМК	10	21,28	5	8,06	0,055

Мы проанализировали рацион обследованных и пришли к выводу, что в обеих группах снижено потребление белка животного и растительного происхождения. Низкими являются и показатели приема ВМК. В связи с чем, мы можем выдвинуть гипотезу о влиянии дефицита витаминов и микроэлементов на состояние влагалищного биотопа, что особенно характерно для пациенток с рецидивирующим БВ.

Для подтверждения выдвинутой нами теории, мы провели сравнение пациенток групп А и В со здоровыми женщинами (таблица 9), которое показало, что между группой с впервые выявленным БВ и здоровыми пациентками отсутствует статистически значимая разница только в употреблении в пищу каш ( $p = 0,926$ ), яиц ( $p = 0,559$ ) и фруктов ( $p = 0,158$ ). По остальным показателям имеется статистически значимая разница, причем в

Таблица 9 – Пищевое поведение здоровых женщин и пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим БВ

Продукт / напиток	Группа А, n = 47		Группа В, n = 62		Здоровые, n = 30		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
	1		2		3		
1	2	3	4	5	6	7	8
СГН	17	36,17	42	67,74	1	3,3	$p^{1-2} = 0,001$ $p^{1-3} = 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
Мясо	36	76,6	32	51,61	29	96,7	$p^{1-2} = 0,007$ $p^{1-3} = 0,017$ $p^{2-3} < 0,001$
Рыба	26	55,32	47	75,81	30	100	$p^{1-2} = 0,024$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} = 0,013$
Фрукты	44	93,62	55	88,71	30	100	$p^{1-2} = 0,371$ $p^{1-3} = 0,158$ $p^{2-3} = 0,055$
Овощи	31	65,96	41	66,13	30	100	$p^{1-2} = 0,985$ $p^{1-3} = 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
ЛУУ	31	65,96	57	91,94	1	3,3	$p^{1-2} = 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
Ягоды	39	82,98	29	46,77	30	100	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,017$ $p^{2-3} < 0,001$
Яйца	40	85,11	27	43,55	24	80,0	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,559$ $p^{2-3} < 0,001$
Бобовые	5	10,64	5	8,06	25	83,3	$p^{1-2} = 0,646$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
Орехи	5	10,64	16	25,81	23	76,7	$p^{1-2} = 0,041$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
Молочные продукты	39	82,98	30	48,39	30	100	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} = 0,017$ $p^{2-3} < 0,001$

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8
Консервы	7	14,89	36	58,06	4	13,3	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
Каша	34	72,34	27	43,55	22	73,3	$p^{1-2} = 0,002$ $p^{1-3} = 0,926$ $p^{2-3} = 0,007$
ВМК	10	21,28	5	8,06	27	90,0	$p^{1-2} = 0,055$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$

употреблении в пищу рыбы, ЛУУ, бобовых, орехов и ВМК статистическая разница была высокой ( $p < 0,001$ ). Также употребление СГН и овощей имело статистически значимую разницу ( $p = 0,001$ ). Значимо между пациентками с впервые выявленным БВ и здоровыми отличалась частота употребления молочных продуктов ( $p = 0,017$ ) и ягод ( $p = 0,017$ ). Что касается пациенток с рецидивирующим БВ, то между ними и здоровыми отсутствовала статистическая разница только в употреблении фруктов ( $p = 0,055$ ). По остальным сравниваемым позициям была статистически значимая разница. Это касалось СГН, мяса, овощей, ЛУУ, ягод, яиц, бобовых, молочных продуктов, консервов и ВМК ( $p < 0,001$ ), а также рыбы ( $p = 0,013$ ) и каш ( $p = 0,007$ ). Таким образом, нами выявлено не соответствие питания между здоровыми и больными, с наиболее значимыми отличиями здоровых от пациенток с рецидивирующим БВ.

### 3.3 Портрет пациенток с впервые возникшим бактериальным вагинозом

Для определения в дальнейшем персонифицированного подхода по ведению пациенток с впервые выявленным БВ, мы провели наблюдательное исследование в I группе ( $n = 60$ ).

Все пациентки I группы были в возрасте репродукции – средний возраст их составил  $31,43 \pm 6,44$  год, при  $Me = 31$  год, квартили  $Q_1;Q_3$  [27,0;36,0]. Анализ менструальной функции показал следующие результаты: менархе в I группе началась в  $13,37 \pm 1,38$  лет, при  $Me = 13$  лет, квартили  $Q_1;Q_3$  [13,0;14,0]. Анализ длительности менструации показал, что в среднем она продолжалась  $5,35 \pm 1,1$  дней,  $Me = 5$ , квартили  $Q_1;Q_3$  [5,0;6,0], что соответствует норме. Длительность МЦ в среднем оказалась равна  $28,95 \pm 3,66$  дней при  $Me = 28$  и квартили  $Q_1;Q_3$  [28,0;30,0], что также соответствует норме.

Обследованные пациентки I группы жили половой жизнью с  $18,65 \pm 2,45$  лет,  $Me = 18$  лет и квартили  $Q_1;Q_3$  [17,0;20,0], максимальный возраст начала половой жизни составил 27 лет, а минимальный – 17 лет. Анализ показал, что число половых партнеров составило  $4,32 \pm 4,11$ , при  $Me = 3$  партнера, квартили  $Q_1;Q_3$  [2,0;5,0].

Репродуктивный анамнез показал, что среди всех пациенток I группы число беременностей в среднем равнялось  $1,48 \pm 2,06$ , при  $Me = 1,0$  и квартили  $Q_1;Q_3$  [0;3,0]. Число искусственных абортов было  $0,43 \pm 1,05$ , при  $Me = 0$  и квартили  $Q_1;Q_3$  [0;0], а самопроизвольные аборты составили  $0,1 \pm 0,4$  при  $Me = 0$  и квартили  $Q_1;Q_3$  [0;0], неразвивающиеся беременности –  $0,08 \pm 0,33$  при  $Me = 0$  и квартили  $Q_1;Q_3$  [0;0]. При этом число родов было  $0,83 \pm 1,08$ ,  $Me = 0$ , квартили  $Q_1;Q_3$  [0;2].

При сборе анамнеза мы обратили внимание: как часто среди обследованных I группы менялись половые партнеры. Оказалось, что частая смена была у 8 (13,33 %) пациенток. Пожаловались на периодический прием антибиотиков 35 (58,33 %) пациенток. Испытывали стресс в последнее время 55 (91,67 %) женщин и переохлаждение 30 (50,0 %) обследованных.

Нами обращено внимание на используемые методы контрацепции: оказалось, что презервативами пользовались 18 (30,0 %) пациенток, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) принимали 3 (5,0 %) и внутриматочные системы (ВМС) с левоноргестрелом были введены у 2 (3,33 %) обследованных. Всего в I группе использовали контрацептивы 23 (38,3 %) пациентки.

Нами также проведен анализ в I группе частоты имеющейся экстрагенитальной патологии: гипотиреоз был у 5 (8,33 %) пациенток, железодефицитная анемия у 4 (6,67 %) и ожирение у 1 (1,67 %) обследованной. Как мы видим, всего у 10 (16,7 %) женщин присутствовала экстрагенитальная патология.

Анализ частоты гинекологической патологии выявил, что самым распространенным заболеванием является генитальный эндометриоз, который имелся у 21 (35,0 %) обследованной, метроэндометрит был у 8 (13,33 %), миома матки у 5 (8,33 %), хронический сальпингит и эктопия шейки матки были у 4 (6,67 %) пациенток, по 2 (3,33 %) пациентки имели цервицит, вирус папилломы человека (ВПЧ) и нарушение МЦ. Бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПЯ), аномалии развития половых органов, вагинит, спаечный процесс малого таза и генитальный герпес были выявлены в единичных случаях: по 1-ой (1,67 %) пациентке.

Портрет пациентки с первичным БВ можно охарактеризовать следующими категориями: первое место среди факторов риска принадлежит раннему началу половой жизни (до 18 лет), которое было отмечено у 28,3 %. Важным фактором явилось число половых партнеров, которое составило  $4,32 \pm 4,11$ . Частую смену половых партнеров отметили 13,33 %. Эндокринные заболевания (гипотиреоз у 8,33 %) и гинекологическая патология (генитальный эндометриоз у 35,0 %), которые встречались наиболее часто среди экстрагенитальной и гинекологической патологии, и могут способствовать развитию целого ряда заболеваний, таких как спаечный процесс малого таза, бесплодие, нарушение МЦ, СПЯ. Все это в совокупности приводит к изменениям и гормональной, и иммунной составляющей влагалищного биотопа. Согласно проведенного опроса, нарушения вагинального здоровья напрямую связаны со стрессом у 91,67 %; приемом антибактериальных средств (часто не контролируемым) у 58,33 % и переохлаждением у 50,0 %, что влияет в дальнейшем на развитие ВЗОМТ, вагинита, цервицита.

При первом посещении врача все пациентки предъявляли жалобы только легкой и средней степени тяжести, часть женщин и вовсе не имели тех или иных жалоб (таблица 10).

Таблица 10 – Предъявляемые жалобы пациенток I группы при первичном обращении

Жалобы	I группа, n = 60	
	абсолютные цифры	%
Выделения легкой степени	34	56,7
Выделения средней степени	26	43,3
Зуда не было	16	26,7
Зуд легкой степени	31	51,7
Зуд средней степени	13	21,7
Дискомфорт легкой степени	50	83,3
Дискомфорт средней степени	10	16,7
Диспареуния нет	2	3,3
Диспареуния легкой степени	51	85,0
Диспареуния средней степени	7	11,7

Не было жалоб на зуд у 16 (26,7 %) пациенток и отсутствовала диспареуния у 2-х (3,3 %). При первом визите чаще всего обследованные предъявляли жалобы на наличие выделений легкой степени: таких пациенток было 34 (56,7 %). При этом необходимо отметить, что выделения средней степени тяжести были у 26 (43,3 %), практически, как мы видим, у половины обследованных женщин. Чаще среди пациенток были жалобы на зуд легкой степени – у 31 (51,7 %), а зуд средней степени был у 13 (21,7 %) пациенток. Диспареуния легкой степени зафиксирована у 51 (85,0 %) пациентки, а средней степени у 7 (11,6 %). Дискомфорт легкой степени беспокоил 50 (83,3 %) пациенток и средней степени выраженности 10-х (16,7 %).

Таким образом, чаще был выявлен как зуд легкой степени (51,7 %), так и выделения легкой степени (56,7 %), а также дискомфорт легкой степени (83,3 %) и диспареуния легкой степени (85,0 %). Критерии тяжести проявления жалоб представлены во 2 главе (2.4). Жалобы, беспокоящие пациенток перед началом проведения терапии, показаны на рисунке 4.

### Жалобы на начало терапии ( % )

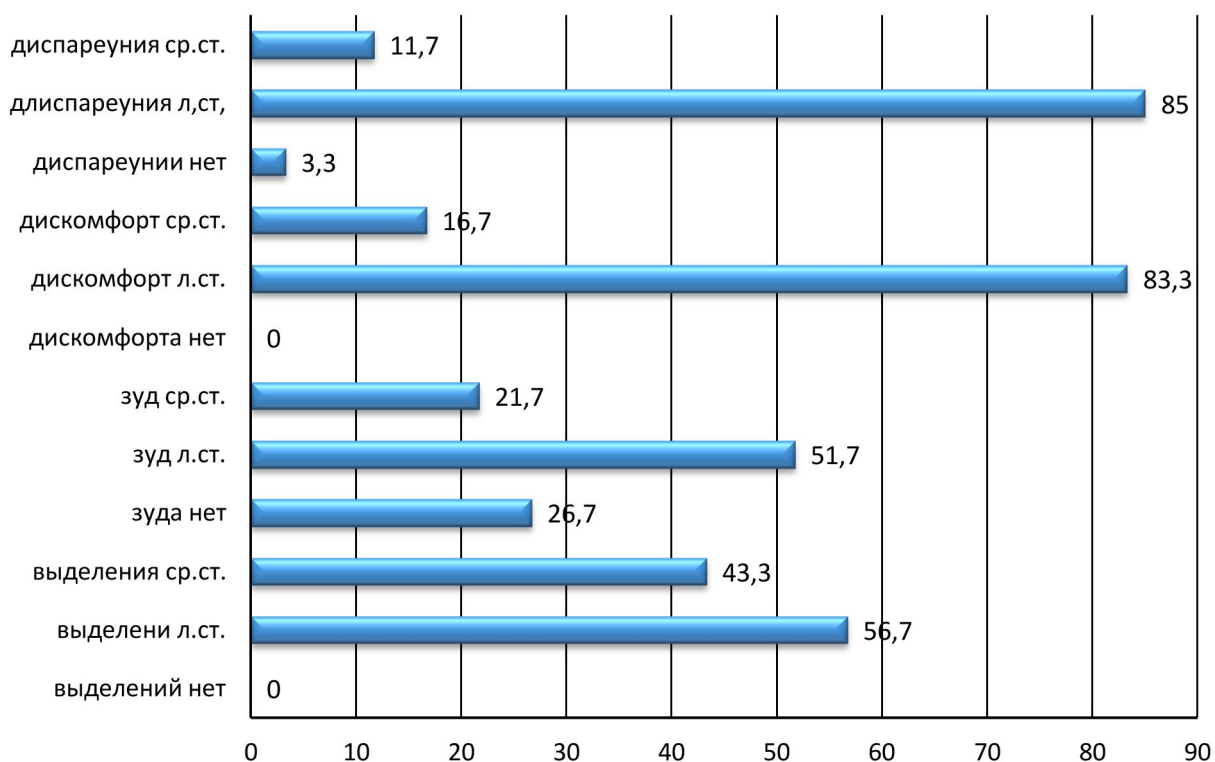


Рисунок 4 – Предъявляемые жалобы при первом осмотре пациенток I группы

Проведенное исследование влагалищного биотопа показало, что имеется весьма разнообразная картина (таблица 11). Повышенными были показатели *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*. Уровень лактобактерий был пограничным.

Таблица 11 – Состав микробиоты влагалища при первичном осмотре пациенток I группы (Фемофлор 16 и урогенитальный мазок)

Возбудитель	I группа, n = 60		
	M ± m	Me	Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> [25 %; 75 %]
<i>Enterobacteriaceae</i>	$0,63 \times 10^4 \pm 0,62 \times 10^4$	$1,0 \times 10^4$	$[1,0 \times 10^4; 6,22 \times 10^4]$
<i>Streptococcus spp.</i>	$0,46 \times 10^4 \pm 0,52 \times 10^4$	0	$[0; 1,0 \times 10^4]$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$0,97 \times 10^4 \pm 0,51 \times 10^4$	$1,0 \times 10^4$	$[1,0 \times 10^4; 5,15 \times 10^4]$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$3,71 \times 10^7 \pm 1,32 \times 10^8$	$1,04 \times 10^4$	$[0; 1,73 \times 10^7]$
<i>Atopobium (Fannyhessea) vaginae</i>	$4,82 \times 10^7 \pm 1,48 \times 10^8$	$1,0 \times 10^4$	$[0; 1,20 \times 10^7]$
ДНК <i>Bacteria</i>	$3,84 \times 10^8 \pm 9,07 \times 10^8$	$2,77 \times 10^7$	$[1,80 \times 10^8; 9,07 \times 10^8]$
<i>Lactobacillus spp.</i>	$3,03 \times 10^7 \pm 7,65 \times 10^7$	$5,42 \times 10^6$	$[2,25 \times 10^6; 2,31 \times 10^7]$
Лейкоциты	$13,97 \pm 8,10$	6,0	$[3,0; 15,0]$

По данным урогенитального мазка также нами проведен учет наличия дрожжей – грибов рода *Candida*, которые были выявлены у 30 (50,0 %) пациенток, «ключевые клетки» были обнаружены у 60 (100,0 %) женщин. Кроме того, оценивали флору, которая у 30 (50,0 %) была кокковая и у 30 (50,0 %) – палочковая.

Полученные показатели легли в основу выбора персонифицированной терапии.

### **3.4 Сравнительные характеристики пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом со здоровыми женщинами**

Согласно, дизайна исследования, нами были обследованы две группы: пациентки с рецидивирующим БВ, составившие 1 группу (n = 62) и здоровые пациентки, пришедшие на профилактический осмотр, составившие 2 группу (n = 30). Первая группа в соответствии с задачами исследования, была разделена на две подгруппы: 1А подгруппа (n = 32) и 1В подгруппа (n = 30). В 1А и 1В подгруппах, 2 группе проведено исследование согласно разработанного дизайна.

Анализ возраста пациенток 1 и 2 групп показал, что статистически значимая разница между группами отсутствовала. В 1А подгруппе возраст составил  $27,63 \pm 6,46$  лет, Me = 25,5 лет и Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub> [22,5;33,0] года; в подгруппе 1В – соответственно  $28,8 \pm 7,3$  лет, 27,0 лет и [21,0;36,0]. Во 2 группе  $30,57 \pm 6,44$  лет, Me = 32,5 года, [24,0;36,0] лет. Отсутствовала статистическая разница между подгруппами 1А и 1В (p = 1,0), 1А и 2 группа (p = 0,611), 1В и 2 группой (p = 1,0) (рисунок 5).

Не выявлено достоверных различий в возрасте менархе, длительности менструации и МЦ, а также в характеристиках МЦ. Не было различий и в количестве беременностей, родов и медикаментозных абортов. А вот количество несостоявшихся беременностей было выше в 1 группе и составило

17 (54,8 %) пациенток против 4-х (13,3 %) во 2 группе, со статистически значимой разницей ( $p = 0,016$ ). Из экстрагенитальной патологии чаще в 1 группе – у 28 (45,2 %) были в анамнезе заболевания щитовидной железы, во 2-ой группе таких пациенток было всего 3 (10,0 %),  $p = 0,006$ . Избыточная масса тела и ожирение были у 16 (25,8 %) пациенток 1 группы и у 2-х (6,7 %) во 2 группе ( $p = 0,021$ ).

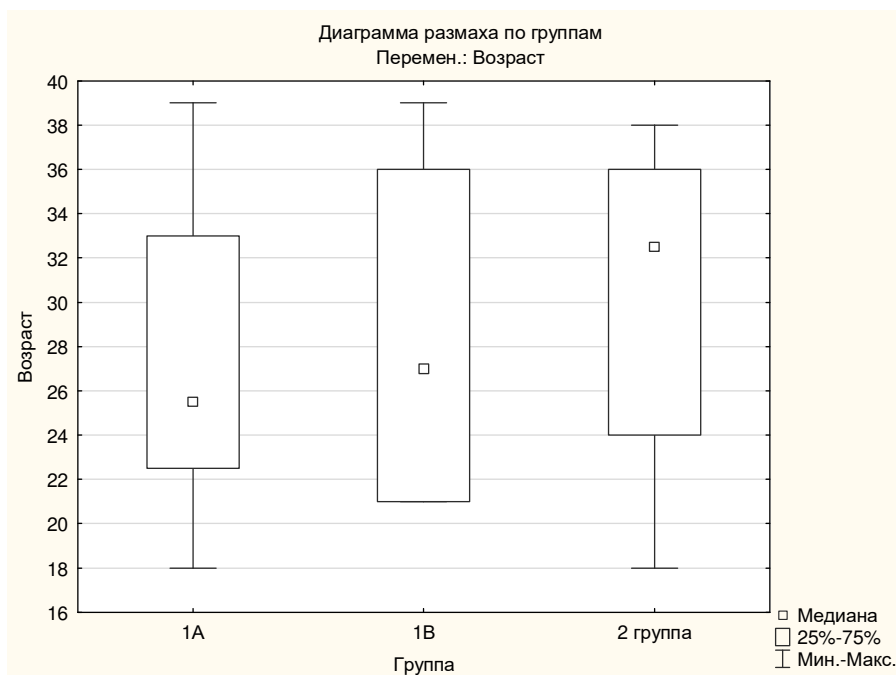


Рисунок 5 – Сравнение возраста (лет) в группах исследования на II этапе

Из гинекологических заболеваний в 1 группе лидировали ВЗОМТ, которые были диагностированы ранее у 32 (51,6 %) пациенток, а во 2 группе у 3-х (10,0 %),  $p = 0,002$ ; цервициты и вагиниты были у 38 пациенток 1 группы, что составило (61,3 %), а во 2 группе только у 4-х (13,3 %),  $p = 0,001$ . Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), в 1 группе были в анамнезе у 12-ти (19,4 %) пациенток, а во 2 группе у 3-х (10,0 %),  $p = 0,363$ .

При сборе анамнеза было выяснено, что половая жизнь в 1 группе началась с  $17,73 \pm 1,87$  лет и во 2 группе с  $18,23 \pm 1,24$  лет ( $p = 0,276$ ). Количество половых партнеров у пациенток 1 группы составило в течение жизни  $6,1 \pm 1,8$  человек и во 2 группе  $1,3 \pm 0,5$  человека ( $p < 0,001$ ). Только среди пациенток 1 группы были такие, которые обратились к врачу в связи с

жалобами, появившимися при смене полового партнера, их было 24 (38,7 %),  $p < 0,001$ . На предшествующий прием антибиотиков указали 26 (41,9 %) пациенток 1 группы ( $p < 0,001$ ), а испытывали стресс 46 (74,2 %) пациенток из 1 группы ( $p < 0,001$ ) и отметили переохлаждение 30 (48,4 %) пациенток также 1 группы ( $p < 0,001$ ).

Жалобы в 1 группе были на влагалищные выделения у 62 (100 %) пациенток, причем у 56 (90,3 %) они были средней степени тяжести, а у 6 (9,7 %) тяжелой степени. Зуд сопровождал всех пациенток 1 группы (100 %), из числа которых у 18 (29,0 %) он был средней степени и у 44 (71,0 %) тяжелой степени. Дискомфорт средней степени тяжести испытывали все пациентки (100 %), как и диспареуния присутствовала у всех пациенток (100 %), которая в основном была средней степени тяжести у 60 (96,8 %) и у 2 (3,2 %) легкой степени. Дискомфорт средней степени был у 100 % в 1 группе. При этом зуд тяжелой степени был у 71,0 % и средней степени у 29,0 % (рисунок 6).

У пациенток обеих групп определяли pH ВЖ: в 1 группе  $pH = 4,8 \pm 0,7$  и во 2 группе  $4,1 \pm 1,2$  ( $p = 0,045$ ).

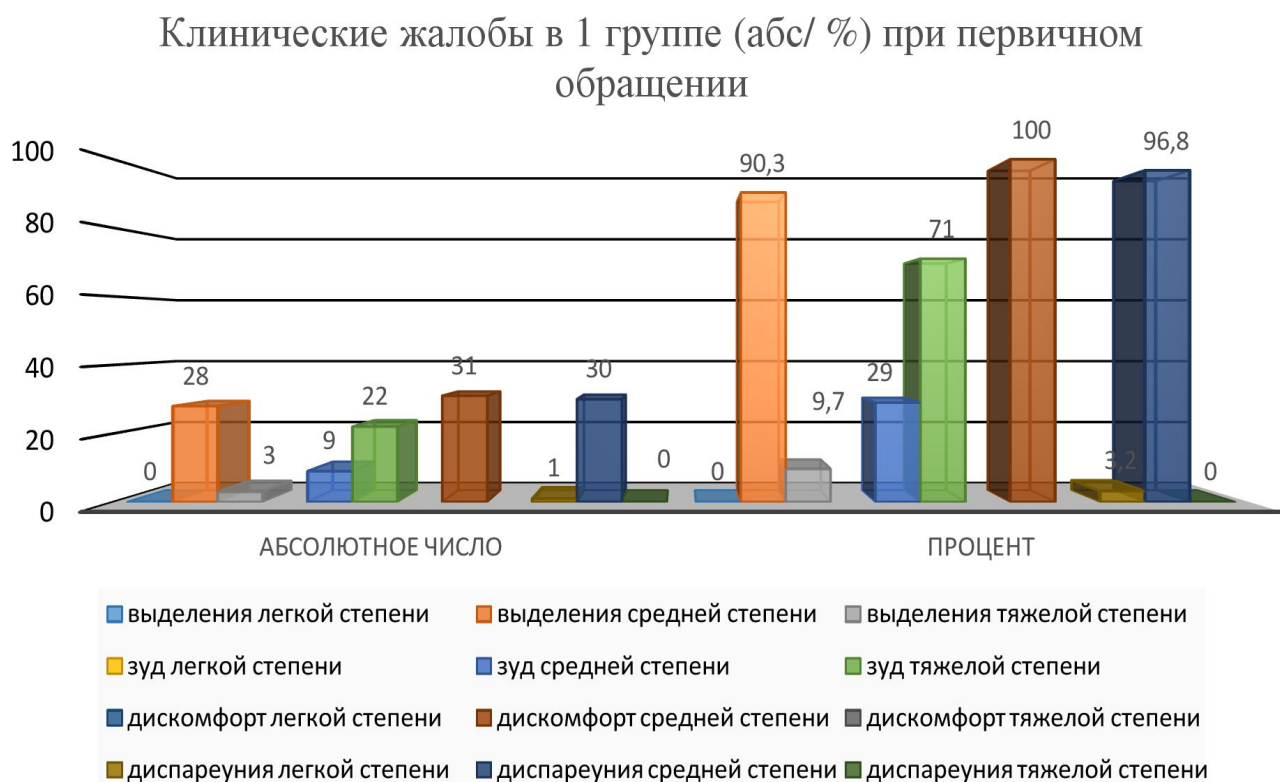


Рисунок 6 – Жалобы пациенток 1 группы при первичном обращении

Во 2 группе жалобы отсутствовали, все пациентки пришли на профилактический осмотр.

Учитывая полученные нами данные при проведении оценки пищевого поведения, нами в 1А и 2 группах были изучены биохимические показатели крови, некоторые показатели общего анализа крови и коагулограммы, а также уровень гормонов, витаминов и микроэлементов.

### 3.5 Сравнение показателей крови и уровня гормонов среди пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми

Проведена оценка показателей общего анализа крови, биохимии и коагулограммы у пациенток подгруппы 1А (таблица 12). Анализ показал, что практически все показатели находятся в пределах физиологической нормы. Однако имеются некоторые данные, которые выходят за пределы референсных значений, в связи с чем нами проведено сравнение отдельных показателей биохимии крови, коагулограммы и общего анализа крови между пациентками подгруппы 1А и 2 группы (таблица 13).

Таблица 12 – Лабораторные показатели пациенток 1А подгруппы

Показатель	1А подгруппа, n = 32		
	М ± m	Me	[Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	135,63 ± 6,73	137,0	[129,5;140,5]
Гематокрит, %	39,29 ± 1,88	39,55	[38,0;40,35]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	227,19 ± 37,54	211,0	[200,0;260,5]
Фибриноген, г/л	3,71 ± 0,57	3,65	[3,3;4,1]
АПТВ, сек	25,08 ± 2,11	24,85	[23,05;27,05]
ПТВ, сек	13,39 ± 1,25	13,7	[12,5;14,2]
d-димер, мкг/мл	0,19 ± 0,04	0,19	[0,15;0,23]
Глюкоза, ммоль/л	5,38 ± 0,37	5,4	[5,09;5,6]
Инсулин, мкМЕ/мл	8,73 ± 4,67	9,7	[4,8;11,5]

## Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
НОМА	2,21 ± 1,18	2,25	[1,14;2,84]
Саго	0,87 ± 0,59	0,58	[0,47;1,05]
Общий билирубин, мкМоль/л	12,35 ± 7,18	11,85	[5,6;18,0]
АЛТ, ед/л	13,56 ± 3,58	13,0	[11,0;16,0]
АСТ, ед/л	16,45 ± 4,1	17,4	[13,2;19,6]
Общий белок, г/л	67,54 ± 4,73	67,85	[63,85;71,5]
ЩФ, ед/л	159,81 ± 37,98	166,5	[142,0;188,5]
Холинэстераза, ед/мл	8,96 ± 2,25	9,79	[6,72;10,73]
Холестерин, мМоль/л	5,43 ± 0,78	5,14	[4,89;5,85]
Триглицериды, мМоль/л	1,22 ± 0,42	1,24	[0,81;1,56]
ЛПВП, мМоль/л	1,66 ± 0,28	1,58	[1,49;1,92]
ЛПНП, мМоль/л	2,33 ± 0,38	2,27	[2,0;2,68]
Мочевина, мМоль/л	4,61 ± 1,59	4,2	[3,3;5,7]
Креатинин, мкМоль/л	68,63 ± 14,36	66,5	[58,0;82,0]

Таблица 13 – Сравнение лабораторных показателей между пациентками 1А подгруппы и 2 группы

Показатель	1А подгруппа, n = 32, M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ]	2 группа, n = 30 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ]	p
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	135,63 ± 6,73 137,0 [129,5;140,5]	128,93 ± 6,47 128,5 [123,0;133,0]	0,004
Гематокрит, %	39,29 ± 1,88 39,55 [38,0;40,35]	37,37 ± 4,54 38,2 [36,3;39,7]	0,062
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	227,19 ± 37,54 211,0 [200,0;260,5]	223,33 ± 41,82 210,0 [198,0;238,0]	0,636
Глюкоза, мМоль/л	5,38 ± 0,37 5,4 [5,09;5,6]	4,78 ± 0,4 4,78 [4,47;5,08]	< 0,001
Общий билирубин, мкМоль/л	12,35 ± 7,18 11,85 [5,6;18,0]	9,91 ± 4,28 9,8 [6,0;12,1]	0,362

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
АЛТ, ед/л	13,56 ± 3,58 13,0 [11,0;16,0]	14,0 ± 3,28 13,0 [12,1;15,3]	0,556
АСТ, ед/л	16,45 ± 4,1 17,4 [13,2;19,6]	16,66 ± 3,67 15,6 [14,1;18,0]	0,863
Общий белок, г/л	67,54 ± 4,73 67,85 [63,85;71,5]	72,73 ± 3,53 73,0 [70,2;75,6]	0,001

Сравнение показателей крови между пациентками подгруппы 1А с рецидивирующим бактериальным вагинозом и здоровыми из 2 группы показало, что имеется значимая статистическая разница в показателях уровня глюкозы крови ( $p < 0,001$ ) и общего белка крови ( $p = 0,001$ ). Также выявлена значимая разница в уровне гемоглобина, который был достоверно выше в 1А подгруппе, чем во 2 группе ( $p = 0,004$ ), что характеризует возможное недостаточное потребление воды.

Известно, что нарушение гормонального фона неблагоприятно влияет на микробиоту влагалища, нами изучены некоторые показатели гормонов в 1А подгруппе: средний уровень ФСГ составил  $5,52 \pm 1,49$  мМЕ/мл; Me = 5,06 мМЕ/мл и [4,3;6,7], ЛГ соответственно  $4,86 \pm 1,12 - 5,09 - [3,74;5,7]$  мМЕ/мл. Показатели пролактина также были в пределах нормы: средний уровень пролактина составил  $338,73 \pm 153,72$  мМЕ/л; Me = 300,53 мМЕ/л и [272,38;365,85] мМЕ/л.

Также проведено сравнение уровней гормонов щитовидной железы (ТТГ и свТ<sub>4</sub>) между 1А подгруппой и 2 группой, характеризующих возможное наличие её заболеваний (таблица 14). Уровень свТ<sub>3</sub> в 1А подгруппе был в пределах нормальных значений: средний уровень составил  $4,67 \pm 0,94$  пмоль/л; Me = 4,98 пмоль/л и [4,21;5,05], во 2 группе свТ<sub>3</sub> не определяли.

Не выявлено значимых отличий в показателях уровнях гормонов щитовидной железы, гонадотропных гормонов и пролактина. У пациенток с рецидивирующим БВ гормональные показатели были в пределах нормы.

Таблица 14 – Показатели гормонов щитовидной железы в группах

Показатель	1А подгруппа, n = 32, M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	2 группа, n = 30 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	p
ТТГ, мМЕ/л	2,28 ± 0,91 2,0 [1,71;2,79]	2,08 ± 0,95 1,87 [1,42;2,24]	0,310
свТ <sub>4</sub> , пмоль/л	12,75 ± 1,85 12,95 [11,3;14,15]	13,0 ± 1,07 12,8 [12,3;13,7]	0,645

Таким образом, выявлена существенная значимая разница между группой с рецидивирующим БВ и здоровыми женщинами в уровне гемоглобина ( $p = 0,004$ ), при этом в обеих группах показатели были в пределах нормы. Значимо также отличались уровни глюкозы ( $p < 0,001$ ) и общего белка сыворотки крови ( $p = 0,001$ ). Причем уровень общего белка в 1А подгруппе у части пациенток был ниже нормальных значений.

### **3.6 Уровни витаминов и микроэлементов при рецидивирующем бактериальном вагинозе и у здоровых, сравнение показателей**

Анализ рациона пациенток с БВ, показал, что в группах с рецидивирующим и впервые выявленным БВ, снижено потребление белка животного и растительного происхождения. Низкими являются показатели приема ВМК: 8,96 % и 21,28 % соответственно. Нами изучено влияние дефицита витаминов и микроэлементов на состояние влагалищного биотопа. Выбор изучаемых витаминов и микроэлементов был обусловлен проведенной оценкой пищевого поведения (глава 3.1). При опросе выяснено, что пациентки с БВ практически не употребляют в пищу продукты, содержащие витамины группы В: бобовые в группе с первичным БВ принимали в пищу 10,64 % и с рецидивирующим БВ 8,96 %; орехи соответственно 10,64 % и 25,81 %. Железо

(Fe), содержащееся в пищевых продуктах, также потребляется не в достаточном количестве: мясо в группе с первичным БВ употребляли 76,6 % и с рецидивирующим – 51,61 %; овощи соответственно 65,96 % и 66,13 %; каши 72,34 % и 43,55 %. Богатые кальцием молочные продукты при первичном БВ использовали 82,98 % и при рецидивирующем – 48,39 %. Отличает пациенток с рецидивирующим и первично выявленным БВ частота использования в пищу яиц: 43,55 % и 85,11 % соответственно. Кальций и фосфор также содержатся в молоке, которое употребляют 48,39 % пациенток с рецидивами БВ и 82,98 % с первичным БВ, снижено потребление рыбы в обеих группах (75,81 % и 55,32 % соответственно), яиц (43,55 % и 85,11 % соответственно). Дефицит магния возникает при недостаточном потреблении молока и мяса, а также каш, частота использования которых при рецидивах БВ составила 43,55 % и при первичном БВ 72,34 %; орехов соответственно 25,81 % и 10,64 %; бобовых – 8,06 % и 10,64 %; использовали в пищу ягоды 46,77 % и 82,98 % соответственно. Уровень цинка зависит от приема в пищу орехов и мяса. Медь находится в мясе, бобовых, овощах (использование последних в группе с рецидивирующим БВ составило 66,13 % и в группе с первичным БВ – 65,96 %).

Проведенный анализ данных (таблица 15) показал, что между пациентками 1А подгруппы (рецидив БВ) и 2 группы (здоровые), имеется значимая разница в уровне витамина B<sub>9</sub> ( $p < 0,001$ ); Fe ( $p < 0,001$ ); ферритина ( $p = 0,01$ ); отличается уровень общего кальция между группами ( $p = 0,02$ ) и меди ( $p = 0,016$ ).

Уровень витамина D<sub>3</sub> хоть и находился в обеих группах исследования в пределах нормы, однако Q<sub>1</sub> в 1А подгруппе составила 26,22 нг/мл и во 2 группе – 30,25 % нг/мл, при Me соответственно 33,15 нг/мл и 33,7 нг/мл.

Мы видим в 1А подгруппе (рецидивирующий БВ) явный дефицит (показатели ниже установленной нормы) уровня общего кальция –  $1,77 \pm 0,53$  ммоль/л при Me = 1,88 ммоль/л (N = 2,15–2,5 ммоль/л). Все остальные показатели, представленные в таблице 15, статистически значимо отличаются от показателей во 2 группе в сторону их снижения (1А подгруппа).

Таблица 15 – Уровень витаминов и микроэлементов в группах исследования

Показатель	1А подгруппа, n = 32, M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	2 группа, n = 30 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ]	p
Витамин В <sub>12</sub> , пг/мл	419,19 ± 121,23 399,0 [349,5;416,5]	481,53 ± 122,7 470,0 [373,0;578,0]	0,070
Витамин В <sub>9</sub> , нг/мл	5,62 ± 2,5 4,65 [3,5;7,87]	13,27 ± 5,62 13,3 [9,7;18,0]	< 0,001
Витамин D <sub>3</sub> , нг/мл	35,39 ± 14,06 33,15 [26,22;44,16]	36,41 ± 12,09 33,7 [30,25;42,0]	0,541
Fe, мкМоль/л	14,02 ± 6,75 11,85 [8,4;19,0]	23,11 ± 6,14 23,95 [19,7;27,4]	< 0,001
Ферритин, нг/мл	42,44 ± 27,71 36,1 [26,3;45,35]	74,14 ± 42,08 75,35 [39,8;98,7]	0,010
Кальций общий, мМоль/л	1,77 ± 0,53 1,88 [1,17;2,29]	2,16 ± 0,35 2,23 [2,16;2,35]	0,020
Фосфор, мМоль/л	1,01 ± 0,1 0,99 [0,95;1,02]	0,98 ± 0,1 0,98 [0,9;1,03]	0,461
Магний, мМоль/л	0,87 ± 0,06 0,88 [0,82;0,89]	0,89 ± 0,04 0,88 [0,86;0,9]	0,230
Цинк, мкМоль/л	13,32 ± 1,94 13,25 [12,05;14,0]	13,28 ± 1,49 13,4 [12,4;14,5]	0,556
Медь, мкМоль/л	16,32 ± 4,01 14,8 [12,88;18,1]	18,8 ± 3,29 18,6 [16,2;21,8]	0,016

Кроме приведенных данных в таблице 15, нами также изучен уровень витаминов А ( $0,42 \pm 0,11$  мкг/мл, Me = 0,39, [0,34;0,46]) и Е ( $9,01 \pm 3,53$  мкг/мл, Me = 7,65, [6,3;12,15]), которые содержатся в овощах и ягодах. При этом нами уже отмечалось, что пациентки с рецидивирующим БВ ягоды потребляют в

46,77 % и овощи в 66,13 %. Норма показателей витамина А составляет 0,3–0,8 мкг/мл и витамина Е – 5–18 мкг/мл и полученные нами результаты соответствовали референсным значениям.

Уровень марганца зависит от потребления в пищу каш (при рецидивирующем БВ это 43,55 %), бобовых (соответственно 8,06 %), овощей (соответственно 66,13 %). Показатели марганца составили  $0,81 \pm 0,11$  ммоль/л, Me = 0,78, [0,73;0,89] при норме 0,66–1,07 ммоль/л.

Уровень селена ( $95,71 \pm 9,07$  мкг/л, Me = 98,4, [87,7;101,85]) и хрома ( $0,41 \pm 0,41$ , Me = 0,15; [0,09;0,78]) зависит от потребления в пищу морепродуктов, мяса, молочных продуктов, орехов, что как уже было отмечено выше, ниже при рецидивирующем БВ. При этом нормальные показатели селена и хрома составляют соответственно 70–150 мкг/л и 0,05–2,05 мкг/л.

При рецидивирующем БВ в отличие от первично выявленного процесса, частота использование ВМК составила соответственно 8,06 % и 21,28 %, что не перекрывает выявленный нами дефицит и при первичном БВ, и при рецидивирующем процессе.

### **3.7 Исходный нутритивный статус в обследованных группах**

Нами обнаружено, что уровень общего белка крови значительно отличался между 1А подгруппой и 2 группой, показатели которого составили  $67,54 \pm 4,73$  г/л и  $72,73 \pm 3,53$  г/л соответственно ( $p = 0,001$ ) при норме показателя 65–85 г/л. Нами был определен исходный уровень альбумина в 1А и 1В подгруппах и во 2 группе (таблица 16, рисунок 7).

Показатели уровня альбумина значительно выше были во 2 группе при сравнении данных с показателями в 1А и 1В подгруппах ( $p = 0,01$  и  $p = 0,04$ ), что показано в таблице 16. Между подгруппами 1 группы разница отсутствовала ( $p = 0,5$ ).

Таблица 16 – Исходный уровень альбумина в исследуемых группах

Показатель	1 группа, n = 62 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]		2 группа, n = 30 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	p
	1А подгруппа, n = 32	1В подгруппа, n = 30		
	1	2	3	
Альбумин, г/л	43,68 ± 3,31 44,2 [41,4;46,2]	42,42 ± 2,65 42,1 [39,8;44,2]	42,42 ± 2,65 44,85 [43,8;47,5]	p <sup>1-2</sup> = 0,5 p <sup>2-3</sup> = 0,01 p <sup>1-3</sup> = 0,04

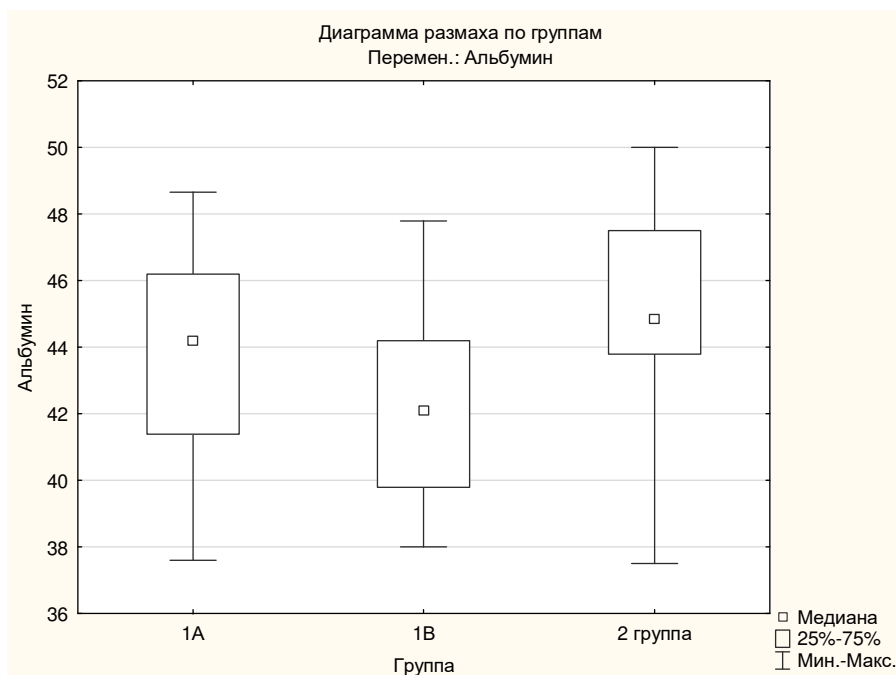


Рисунок 7 – Исходные уровни альбумина (г/л) у пациенток групп исследования

На следующем этапе был проведен расчет исходного индекса нутритивного риска по формуле:  $NRI = 1,519 \times \text{альбумин плазмы (г/л)} + 0,417 \times (\text{масса тела 1 (кг)} / \text{масса тела 2 (кг)} \times 100)$ , данные величин которого составили: в 1А подгруппе  $108,06 \pm 5,02$ ; Me = 108,84; [104,59;111,88], в 1В подгруппе  $106,14 \pm 4,02$ ; Me = 105,65; [102,16;108,84], а во 2 группе  $110,22 \pm 2,34$ ; 109,83; [108,23;113,85], при этом статистически достоверная разница была достигнута между 1 группой (1А и 1В подгруппами) и 2 группой ( $p = 0,011$ ), что продемонстрировано на рисунке 8.

Таким образом, несмотря на питание, не соответствующее нормам потребления продуктов, NRI во всех группах находился на уровне выше 97,5 и

это является характерным для отсутствия нутритивной недостаточности во всех группах.

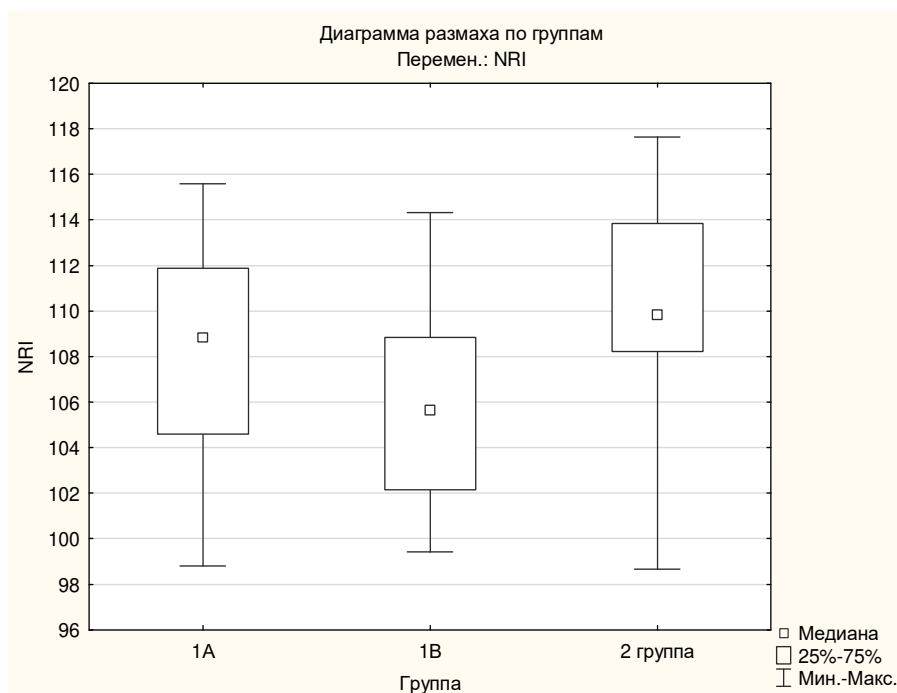


Рисунок 8 – Исходный уровень нутритивного индекса (NRI) в группах

### 3.8 Состав микробиоты влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе в сравнении со здоровыми пациентками до проведения терапии

В 1 группе (1А и 1В подгруппы) у подавляющего большинства был аэробный дисбиоз – у 54 (87,1 %), при этом в 1А подгруппе он был у 28 (87,5 %) и в 1В – у 26 (86,3 %). Условный нормоценоз был у 8 (12,9 %) пациенток 1 группы, при этом в 1А у 6 (18,8 %) и в 1В у 2 (6,7 %). Во 2 группе нормоценоз был у 29 (96,7 %) и у 1 (3,3 %) условный нормоценоз. Бессимптомное носительство грибов рода *Candida* было в 1 группе у 6 (9,7 %) пациенток, при этом только в 1А подгруппе. Во 2 группе была одна (3,3 %) пациентка с бессимптомным носительством грибов рода *Candida*. У всех пациенток 1 группы (100 %) в мазках были обнаружены «ключевые» клетки.

Всем пациенткам 1 и 2 групп проведено исследование микробиоты влагалища (таблица 17) при помощи Фемофлор 16. Между группами значимая разница отсутствовала, но во 2 группе уровень лактобактерий был выше, чем в подгруппах 1А и 1В, хотя статистически и не значимо (рисунок 9).

Таблица 17 – Микробный пейзаж влагалищного отделяемого у пациенток 1 группы до лечения и в группе контроля (2 группа)

Показатель	1 группа, n = 62 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]		2 группа, n = 30 M ± m, Me, [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]
	1А подгруппа, n = 32	1В подгруппа, n = 30	
<i>Лактобактерии</i>	2,4×10 <sup>7</sup> ± 2,6×10 <sup>7</sup> 1,0×10 <sup>7</sup> [1,38×10 <sup>6</sup> ;4,98×10 <sup>7</sup> ]	2,75×10 <sup>7</sup> ± 3,88×10 <sup>7</sup> 7,73×10 <sup>6</sup> [6,07×10 <sup>5</sup> ;3,21×10 <sup>7</sup> ]	2,86×10 <sup>7</sup> ± 3,17×10 <sup>7</sup> 1,67×10 <sup>7</sup> [5,88×10 <sup>6</sup> ;3,78×10 <sup>7</sup> ]
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	1,0×10 <sup>4</sup> ± 0 1,0×10 <sup>4</sup> [1,0×10 <sup>4</sup> ;1,0×10 <sup>4</sup> ]	1,0×10 <sup>5</sup> ± 0 1,0×10 <sup>5</sup> [1,0×10 <sup>5</sup> ;1,0×10 <sup>5</sup> ]	–
<i>Atopobium (Fannyhessea)</i> <i>vaginae</i>	3,15×10 <sup>5</sup> ± 8,63×10 <sup>5</sup> 1,0×10 <sup>4</sup> [1,0×10 <sup>4</sup> ;1,0×10 <sup>4</sup> ]	9,15×10 <sup>5</sup> ± 2,42×10 <sup>6</sup> 1,0×10 <sup>4</sup> [1,0×10 <sup>4</sup> ;1,0×10 <sup>4</sup> ]	–
<i>Gardnerella vaginalis</i>	7,08×10 <sup>7</sup> ± 2,57×10 <sup>8</sup> 1,0×10 <sup>4</sup> [1,0×10 <sup>4</sup> ;1,23×10 <sup>7</sup> ]	1,17×10 <sup>7</sup> ± 2,81×10 <sup>7</sup> 1,94×10 <sup>6</sup> [1,07×10 <sup>4</sup> ;9,15×10 <sup>6</sup> ]	–

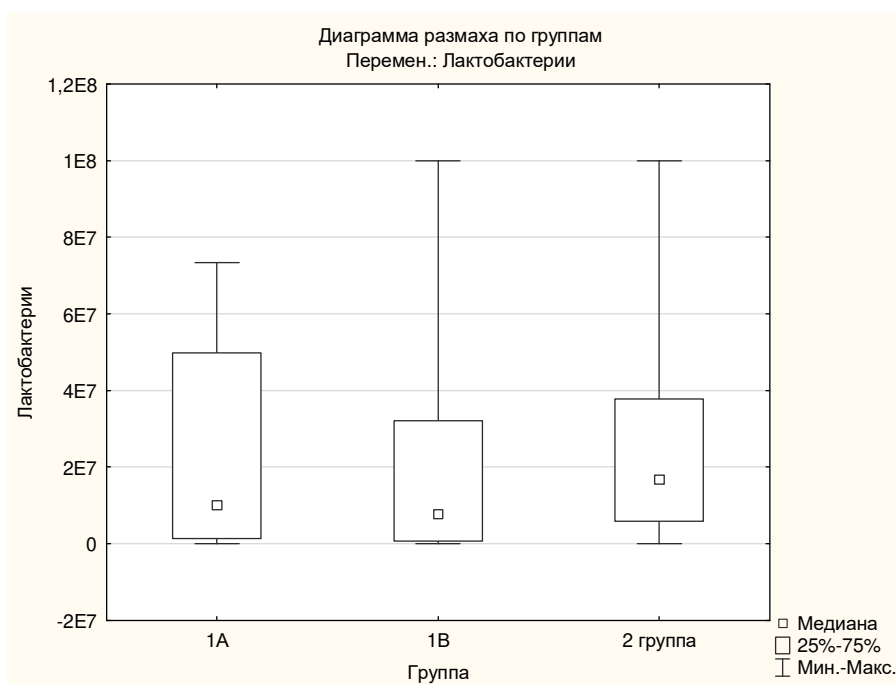


Рисунок 9 – Уровень лактобактерий в группах исследования (КОЕ)

Отсутствие *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* и *Gardnerella vaginalis* было характерно для 2 группы здоровых женщин, при их наличии в подгруппах 1 группы (1А и 1В) в повышенном количестве (рисунок 10).

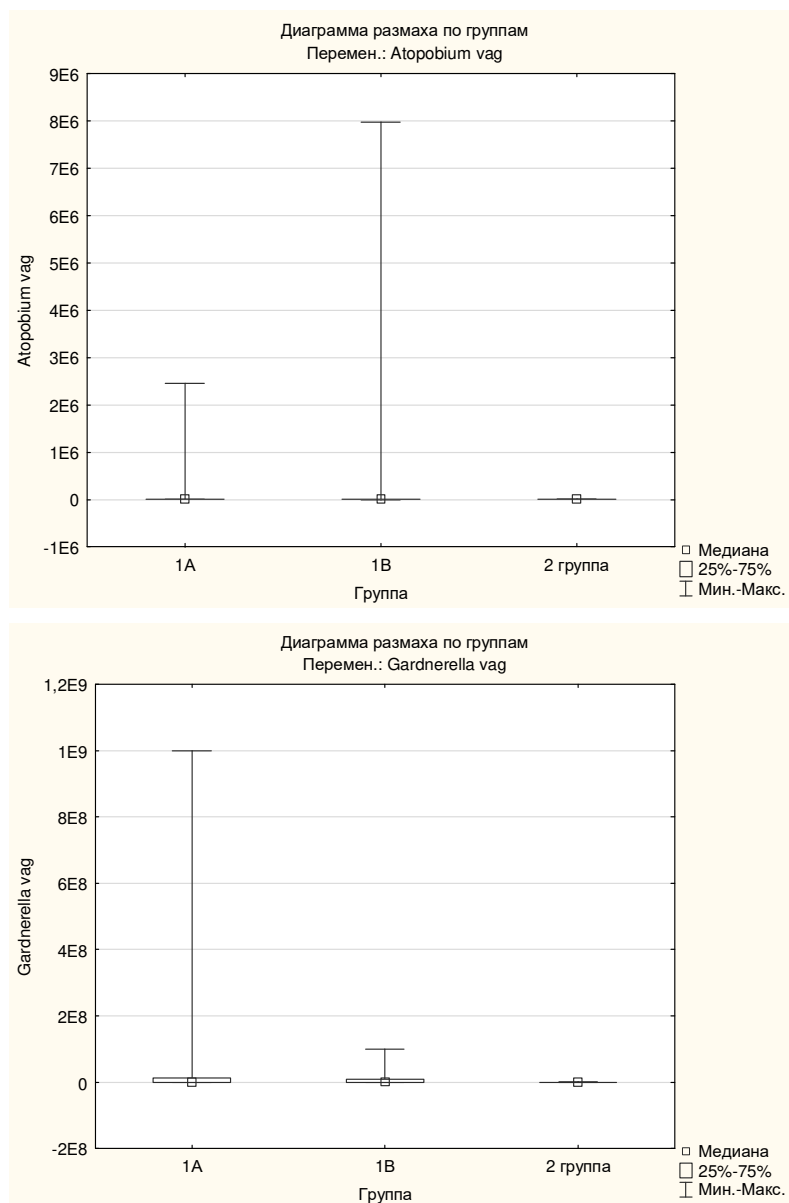


Рисунок 10 – Сравнение уровня *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* и *Gardnerella vaginalis* между группами

На основании проведенных исследований, нами был разработан комплекс персонифицированной и дифференцированной терапии бактериального вагиноза, результаты которого изложены в следующей главе. Нами было показано, как изменились показатели после подобранной персонифицированной терапии при лечении впервые выявленного и рецидивирующего бактериального вагиноза.

**ГЛАВА 4.****ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОК С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ****4.1 Терапия, направленная на лечение впервые выявленного  
бактериального вагиноза**

Учитывая выявленную нами значимую разницу между пациентками с впервые выявленным и рецидивирующим БВ в потреблении мяса ( $p = 0,007$ ), легко усвояемых углеводов ( $p = 0,001$ ), ягод и яиц ( $p < 0,001$ ), молочных продуктов ( $p < 0,001$ ), а также каш ( $p = 0,002$ ), нами разработаны принципы терапии в группах I (впервые выявленный БВ) и 1 (рецидивирующий БВ). В обоих случаях назначалась терапия БВ, которая отличалась своим подходом. При впервые выявленном БВ это была терапия деквалиния хлоридом, которая назначалась при первой явке к врачу после забора анализов. Пациенткам с рецидивирующим БВ назначалась в 1 группе стандартная терапия, при этом в подгруппе 1А дополнительно назначалась терапия протеинами, витамином D<sub>3</sub> при его показателях ниже 30,0 нг/мл, назначали ВМК, которые содержали витамины и микроэлементы, обозначенные как недостающие (Глава 3): витамин B<sub>9</sub>, кальций, медь. Также им было рекомендовано сократить количество потребляемых легко усвояемых углеводов.

После проведения первичного осмотра и взятия анализов (Фемофлор 16 и урогенитальный мазок), в I группе (основываясь на опыте эмпирического лечения вульвовагинитов [55]), учитывая отсутствие значимых жалоб, была назначена терапия деквалиния хлоридом по стандартной схеме: ежедневно интравагинально на ночь по 1 таблетке в течение 6 дней. При этом нами учитывалась инструкция к препарату деквалиния хлорид, который показан при бактериальном вагинозе.

Нами проведен контроль лечения дважды: через 6 дней и через 1 месяц после окончания терапии. Кроме лабораторных методов исследования, была изучена динамика предъявляемых жалоб и приверженность к лечению среди пациенток и врачей.

В процессе терапии уже через 4 дня применения деквалиния хлорида, нами были отмечены значимые изменения: жалобы со стороны пациенток практически отсутствовали и через 6 дней практически исчезли (за исключением диспареунии и дискомфорта легкой степени (рисунок 11).

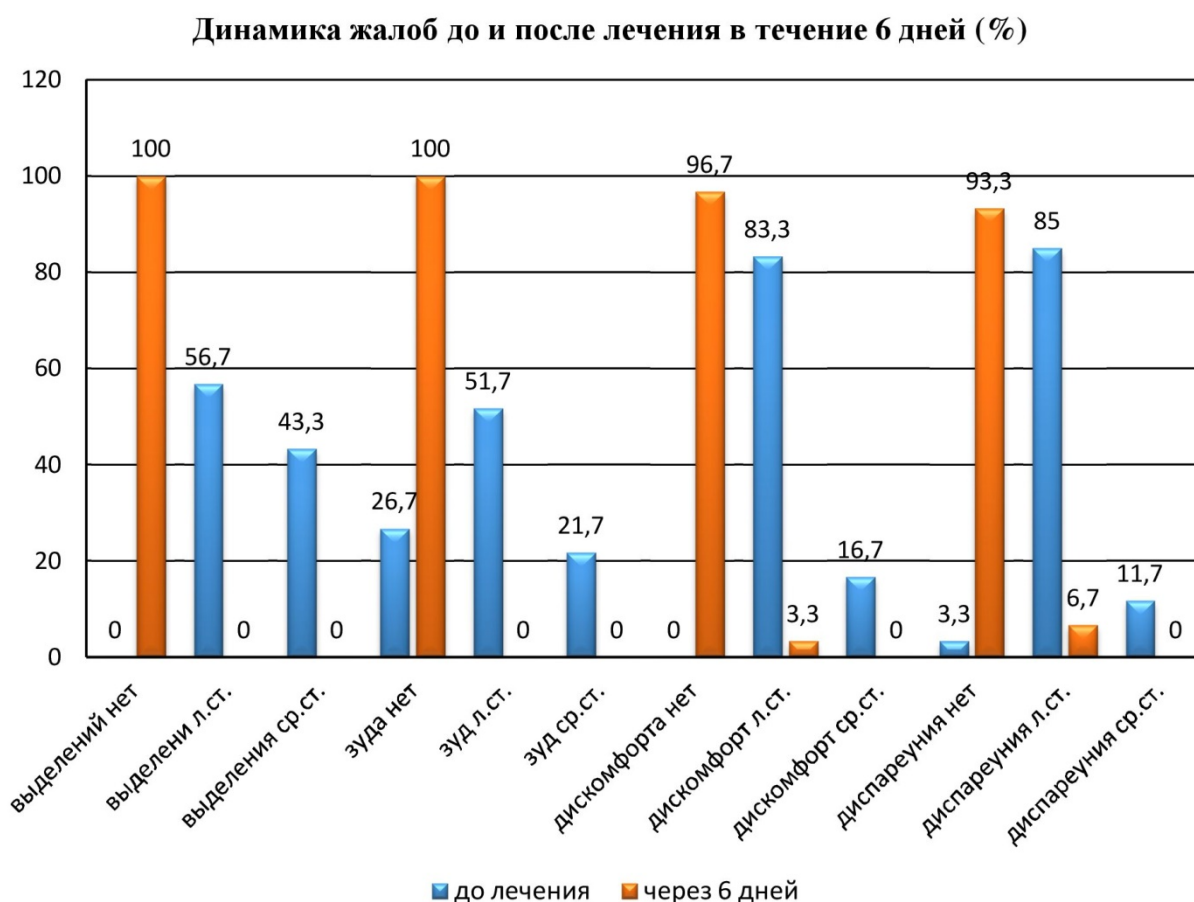


Рисунок 11 – Изменения жалоб пациенток I группы после окончания курса терапии (через 6 дней) деквалиния хлоридом

Как видно из рисунка 11, через 6 дней от начала лечения деквалиния хлоридом выделения и зуд перестали беспокоить пациенток, а дискомфорт легкой степени остался у 2-х (3,3 %) пациенток и диспареуния легкой степени у 4-х (6,7 %) обследованных женщин. Оценка проводимого лечения была нами проведена с целью выяснения необходимости усиления проводимой терапии БВ.

Осмотр обследуемых женщин через 6 дней после окончания курса терапии и через 1 месяц после её окончания, показал, что у всех пациенток I группы отсутствовали какие-либо жалобы.

Параллельно мы проводили оценку терапии как среди пациенток, так и среди врачей: учитывали объективные и субъективные показатели и оказалось, что через 6 дней как «умеренное улучшение» оценивала курс терапии одна (1,7 %) пациентка. При этом как «выраженное улучшение» оценивали 59 (98,3 %) обследованных. Оценка врачей полностью совпадала с мнением пациентов: один врач (1,7 %) считал, что курс терапии привел к «значительному улучшению» и 59 (98,3 %) – к «выраженному улучшению» (рисунок 12).

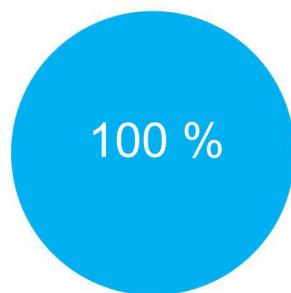


Рисунок 12 – Оценка терапии после окончания 6-ти дневного курса применения деквалиния хлорида

Через 1 месяц после окончания лечения и пациентки, и врачи в 100 % оценили лечение как «выраженное улучшение» (рисунок 13).

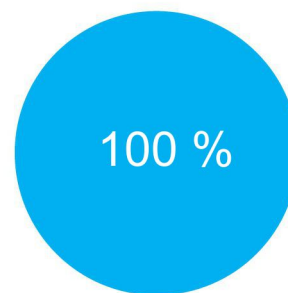
Проведенные субъективные и объективные оценки были подкреплены данными исследования в динамике (через 6 дней и через 1 месяц) отделяемого влагалища при помощи Фемофлор 16 и урогенитального мазка. Необходимо отметить, что имевшиеся перед началом терапии «ключевые» клетки в мазке после её окончания отсутствовали. Если до начала лечения микробиота

Оценка пациентом терапии  
Флуомизином через 1 мес. после  
лечения



■ выраженное улучшение

Оценка врачом терапии  
Флуомизином через 1 мес. после  
лечения



■ выраженное улучшение

Рисунок 13 – Оценка лечения пациенткой и врачом  
через месяц после окончания терапии

влагалища была представлена патогенами, характеризующими наличие БВ, то после 6-ти дней лечения деквалиния хлоридом по результатам Фемофлор 16 были выделены только ДНК *Bacteria* и *Lactobacillus spp.*. Аналогичные данные были получены и через 1 месяц после окончания терапии (таблица 18).

Таблица 18 – Изменение микробиоты влагалища в динамике

Возбудитель	I группа, n = 60, M ± m, Me, Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub>		
	До лечения	Через 6 дней	Через 1 месяц
	1	2	3
<i>ДНК Bacteria</i>	3,84×10 <sup>8</sup> ± 9,07×10 <sup>8</sup> 2,77×10 <sup>7</sup> [6,63×10 <sup>6</sup> ;1,8×10 <sup>8</sup> ]	3,07×10 <sup>8</sup> ± 4,33×10 <sup>8</sup> * 2,88×10 <sup>8</sup> [4,93×10 <sup>7</sup> ;3,92×10 <sup>8</sup> ]	5,40×10 <sup>8</sup> ± 5,94×10 <sup>8</sup> **^ 4,99×10 <sup>8</sup> [4,05×10 <sup>8</sup> ;5,39×10 <sup>8</sup> ]
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,03×10 <sup>7</sup> ± 7,65×10 <sup>7</sup> 5,42×10 <sup>6</sup> [2,25×10 <sup>6</sup> ; 2,31×10 <sup>7</sup> ]	1,83×10 <sup>8</sup> ± 1,75×10 <sup>8</sup> * 1,18×10 <sup>8</sup> [3,5×10 <sup>7</sup> ;3,07×10 <sup>8</sup> ]	3,62×10 <sup>8</sup> ± 1,89×10 <sup>8</sup> **^ 4,15×10 <sup>8</sup> [1,8×10 <sup>8</sup> ;4,99×10 <sup>8</sup> ]

Примечание: *ДНК Bacteria*: \* – p<sup>1-2</sup> = 0,005; \*\* – p<sup>1-3</sup> < 0,001; ^ – p<sup>2-3</sup> < 0,001; *Lactobacillus spp.*: \* – p<sup>1-2</sup> < 0,001; \*\* – p<sup>1-3</sup> < 0,001; ^ – p<sup>2-3</sup> < 0,001.

Сравнение ДНК *Bacteria* до лечения и через 6 дней продемонстрировало статистически значимую разницу (p = 0,005), которая также присутствовала в динамике при анализе показателя ДНК *Bacteria* через 1 месяц (p < 0,001). Исходные и конечные показатели ДНК *Bacteria* также отличались

статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Выявленное нами стабильное повышение ДНК *Bacteria* (рисунок 14), происходило параллельно росту уровня *Lactobacillus spp.*

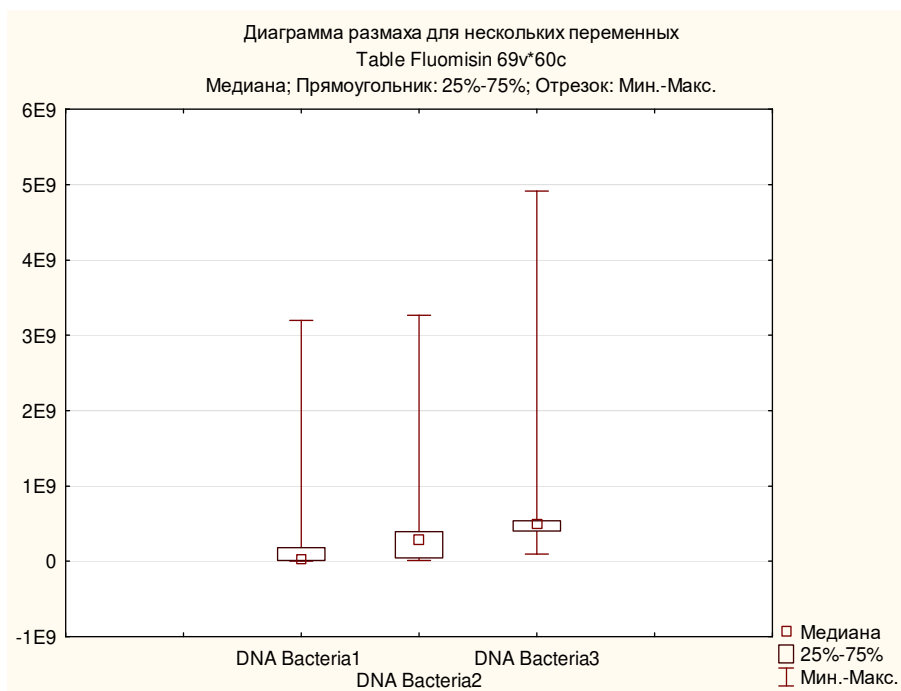


Рисунок 14 – Динамика изменения ДНК *Bacteria* в I группе

Нами выявлены статистически значимые отличия в уровне *Lactobacillus spp.*: отличия были обнаружены между исходным уровнем и через 6 дней после лечения ( $p < 0,001$ ); через 6 дней и через 1 месяц ( $p < 0,001$ ) и между исходными показателями уровня *Lactobacillus spp.* и через 1 месяц после лечения ( $p < 0,001$ ), что показано на рисунке 15.

Нами были проанализированы средние показатели уровня ДНК *Bacteria* и *Lactobacillus spp.* (рисунок 16).

Необходимо отметить, что уже через 6 дней терапии деквалиния хлоридом и через 1 месяц после окончания лечения, являющиеся этиологическим фактором развития БВ, *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* (анаэроб), и *Gardnerella vaginalis*, отсутствовали.

При гинекологическом осмотре в зеркалах чрез 1 месяц после окончания лечения не было обильных выделений, что коррелировало с данными кольпоскопических картин.

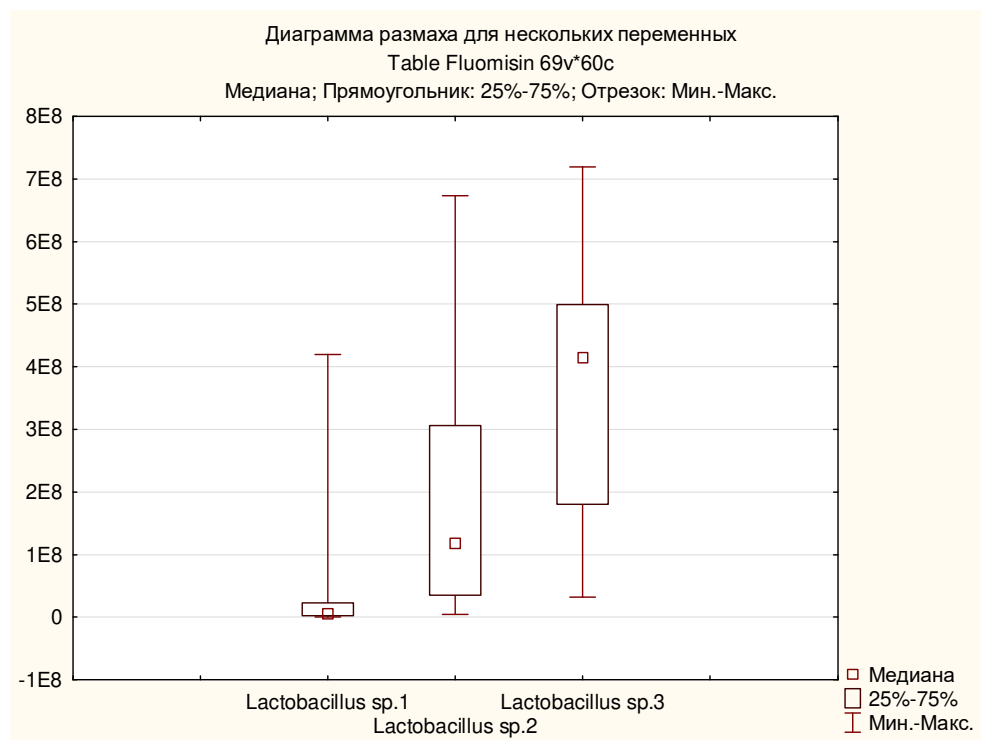


Рисунок 15 – Динамика изменения уровня *Lactobacillus spp.* в процессе терапии

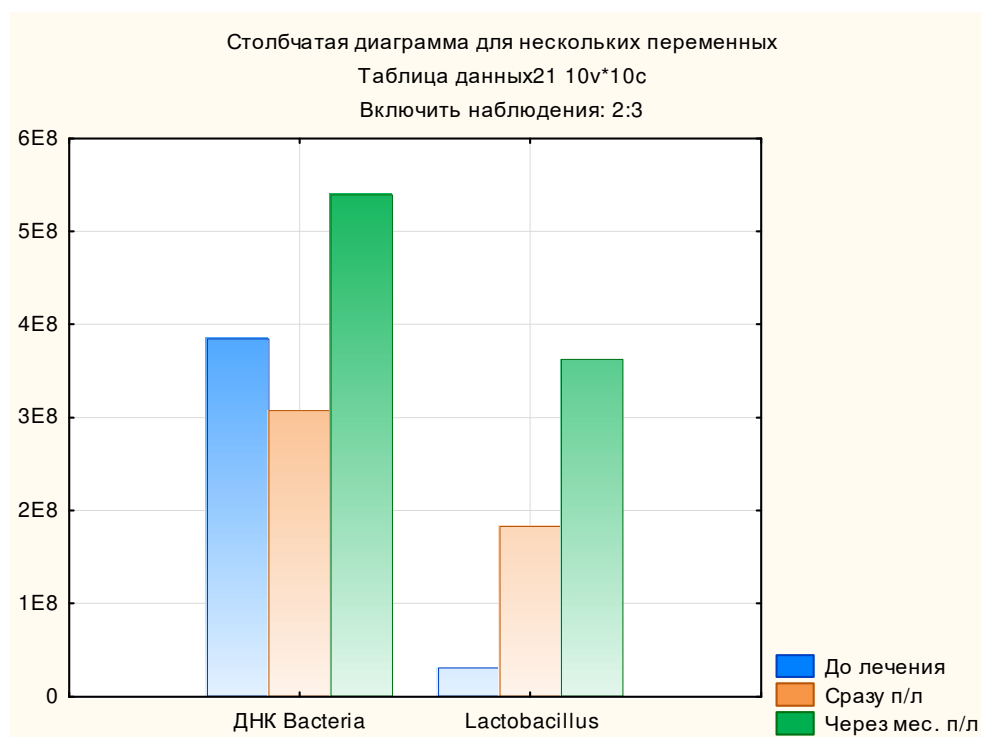


Рисунок 16 – Средние показатели ДНК *Bacteria* и *Lactobacillus spp.*

Нами представлены данные проведенной кольпоскопии исходно и через 1 месяц после лечения у двух пациенток: пациентка Г., 39 лет и пациентка П., 33 лет. Исходно кольпоскопическая картина характеризовалась очаговой

гиперемией эпителия, обильными выделениями на фоне диффузных изменений (рисунок 17а, 18а). Также нами отмечено наличие белой и красной точечности и пятнистости (рисунок 17а). Применение деквалиния хлорида в течение 6 дней показало хорошие результаты, что видно на рисунках 17б и 18б, где показана кольпоскопическая картина через 1 месяц. При осмотре обращает на себя внимание то, что исчезли обильные выделения.

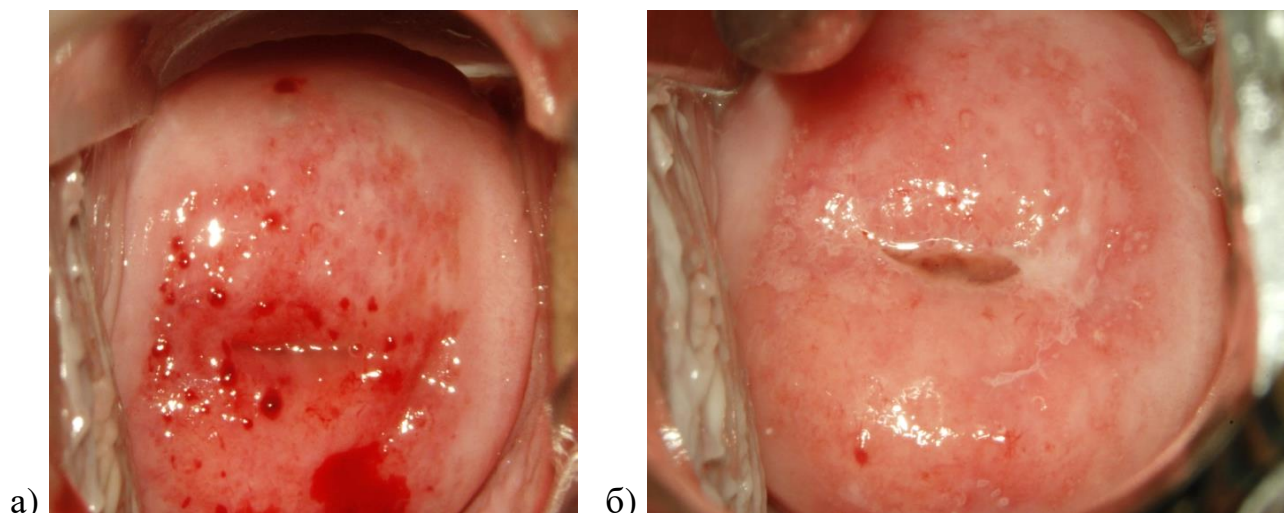


Рисунок 17 – Пациентка Г., 39 лет: до (а) и через 1 месяц после лечения (б)

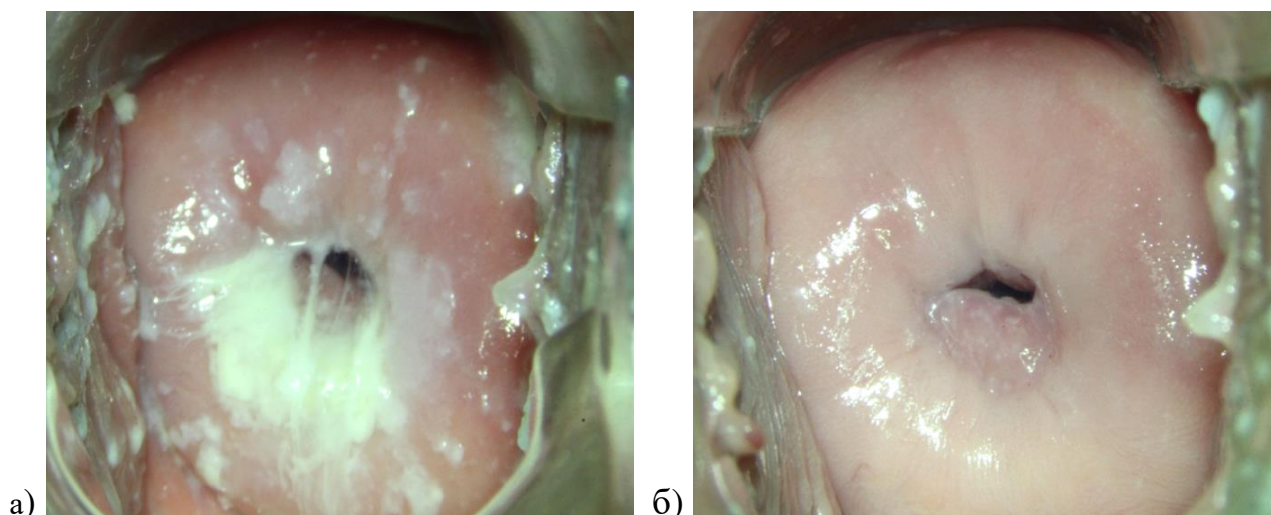


Рисунок 18 – Пациентка П., 33 года: до (а) и через 1 месяц после лечения (б)

Установлено, что у всех пациенток I группы после 6-ти дней терапии деквалиния хлоридом исчезли все жалобы, которые не беспокоили и через 1 месяц после лечения, а подтвердилось это отсутствием в мазках «ключевых»

клеток, данными Фемофлор 16 в динамике, картинами кольпоскопии. На основании исследования была создана кластерная структура (рисунок 19).

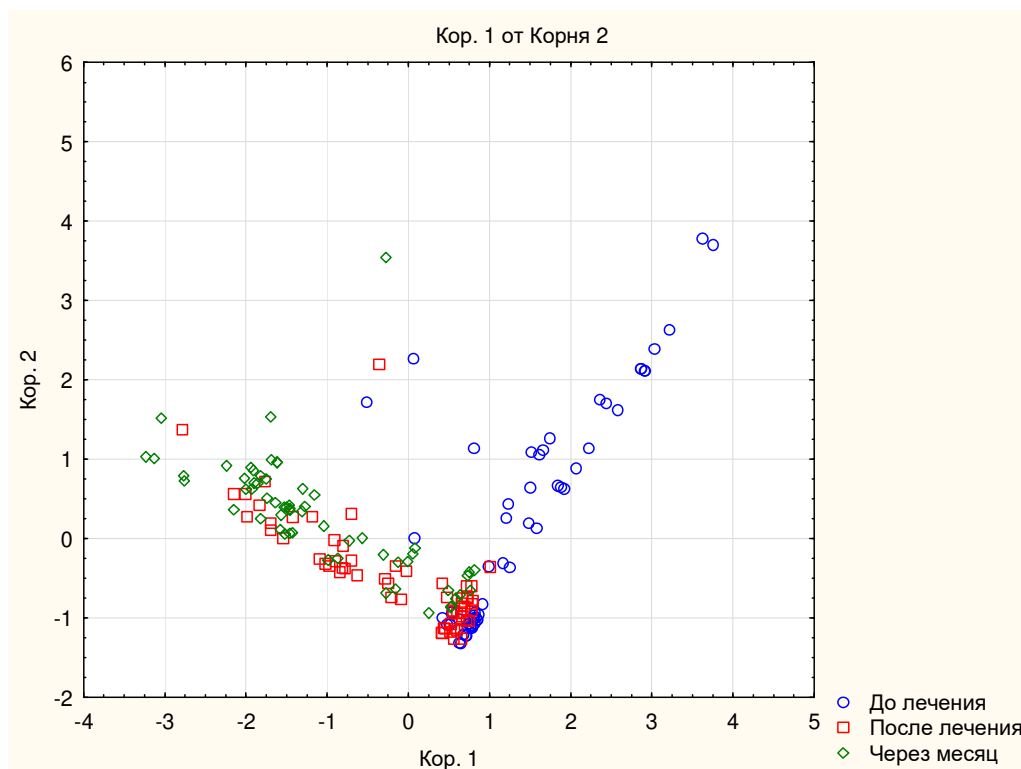


Рисунок 19 – Диаграмма, демонстрирующая рассеивание пациенток до и после окончания терапии

Анализируя данные диаграммы (рисунок 19), мы видим, что если до лечения больные представляли собой однородную группу (кластер), которые были схожи по совокупности имеющихся показателей и локализованы в центральной и правой частях плоскости и отображены на рисунке 19 кружками синего цвета, то уже после лечения через 6 дней и через 1 месяц пациентки образуют группу однородных больных, а расположены они преимущественно в центральной и левой частях плоскости и отображены на рисунке 19 квадратиками красного цвета (через 6 дней) и зелеными ромбиками (через 1 месяц). Показанная достоверная кластерная структура пациенток до и после лечения доказывает эффективность назначенной и проведенной сразу после осмотра и взятия анализов, терапии деквалиния хлоридом у пациенток с впервые возникшим БВ.

## 4.2 Результаты изменения микробиоты влагалища у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне терапии

После проведения курса терапии в 1 группе (рецидивирующий БВ), мы провели сравнение показателей в динамике (до и после лечения) в 1А и в 1В подгруппах. До начала лечения и после в обеих подгруппах был сравнимый между собой по частоте аэробный дисбиоз. До терапии аэробный дисбиоз был у 62,5 % (20 пациенток) в 1А подгруппе и у 73,3 % (22 пациентки) в 1В подгруппе. После окончания лечения аэробный дисбиоз был в 1А подгруппе у 6,3 % (2 пациентки) и в 1В подгруппе у 6,7 % (2 пациентки). Условный нормоценоз в 1А подгруппе выявлен первоначально был у 12,9 % (8 пациенток) и в 1В подгруппе у 6,7 % (2 пациенток). После курса терапии условный нормоценоз был только у 6,7 % (2 пациентки) в 1В подгруппе. Нормоценоз был перед лечением в 1А подгруппе у 18,8 % (6 пациенток) и в 1В подгруппе у 6,7 % (2 пациентки). По окончании терапии соответственно у 81,3 % (26 пациенток) и у 86,7 % (26 пациенток).

При этом необходимо отметить, что если до лечения БВ клинически проявлялся у всех пациенток 1 группы, то после терапии клинические проявления сохранились у 4-х пациенток (13,3 %) из 1В подгруппы. При этом у них в мазке были найдены «ключевые» клетки.

Нами проведена оценка изменения уровня показателей Фемофлор 16 в подгруппах 1 группы (таблица 19).

В 1А подгруппе не была отмечена статистически значимая разница в уровне лактобактерий, но, однако, в абсолютных цифрах их уровень увеличился. При этом не определялись после лечения *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, которые были выделены перед началом терапии. А уровни *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* и *Gardnerella vaginalis* если до лечения и были повышены, то после оба патогена находились в пределах нормальных значений.

В 1В подгруппе также не достигнута статистическая разница в уровне лактобактерий до и после проведенной терапии. При этом нами отмечено, что

исчезли *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*. Незначительно изменился уровень *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* КОЕ: был  $10^5$  – стал  $10^4$ , а уровень *Gardnerella vaginalis* остался на одних и тех же позициях – КОЕ  $10^7$ .

Таблица 19 – Сравнение показателей Фемофлор 16 до и после терапии рецидивирующего БВ в подгруппах 1 группы

Показатель	1А подгруппа, n = 32		1В подгруппа, n = 30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Лактобактерии</i>	$2,4 \times 10^7 \pm 2,6 \times 10^7$ $1,0 \times 10^7$ [ $1,38 \times 10^6; 4,98 \times 10^7$ ]	$2,85 \times 10^7 \pm 2,27 \times 10^7$ $3,44 \times 10^6$ [ $2,69 \times 10^6; 4,39 \times 10^7$ ]	$2,75 \times 10^7 \pm 3,88 \times 10^7$ $7,73 \times 10^6$ [ $6,07 \times 10^5; 3,21 \times 10^7$ ]	$3,12 \times 10^7 \pm 1,43 \times 10^7$ $3,33 \times 10^7$ [ $1,81 \times 10^7; 4,11 \times 10^7$ ]
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	$1,0 \times 10^4 \pm 0$ $1,0 \times 10^4$ [ $1,0 \times 10^4; 1,0 \times 10^4$ ]	–	$1,0 \times 10^5 \pm 0$ $1,0 \times 10^5$ [ $1,0 \times 10^5; 1,0 \times 10^5$ ]	–
<i>Atopobium (Fannyhessea) vaginae</i>	$3,15 \times 10^5 \pm 8,63 \times 10^5$ $1,0 \times 10^4$ [ $1,0 \times 10^4; 1,0 \times 10^4$ ]	$1,0 \times 10^3 \pm 0^*$ $1,0 \times 10^3$ [ $1,0 \times 10^3; 1,0 \times 10^3$ ]	$9,15 \times 10^5 \pm 2,42 \times 10^6$ $1,0 \times 10^4$ [ $1,0 \times 10^4; 1,0 \times 10^4$ ]	$1,59 \times 10^4 \pm 1,99 \times 10^4$ $1,0 \times 10^4$ [ $1,0 \times 10^4; 1,0 \times 10^4$ ]
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$7,08 \times 10^7 \pm 2,57 \times 10^8$ $1,0 \times 10^4$ [ $1,0 \times 10^4; 1,23 \times 10^7$ ]	$1,57 \times 10^4 \pm 2,07 \times 10^4^*$ $1,57 \times 10^4$ [ $1,0 \times 10^4; 3,03 \times 10^4$ ]	$1,17 \times 10^7 \pm 2,81 \times 10^7$ $1,94 \times 10^6$ [ $1,07 \times 10^4; 9,15 \times 10^6$ ]	$1,46 \times 10^7 \pm 2,01 \times 10^7$ $1,84 \times 10^7$ [ $1,0 \times 10^4; 1,0 \times 10^4$ ]
Примечание: * – p < 0,05.				

#### 4.3 Изменение лабораторных показателей в процессе терапии рецидивирующего бактериального вагиноза

Проведена оценка изменения биохимических показателей в 1А подгруппе в динамике на фоне комплексной терапии (таблица 20).

Таблица 20 – Показатели крови в процессе терапии в 1А подгруппе

Показатель	1А подгруппа, n = 32 M ± m, Me, Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub>		p
	До лечения	После лечения	
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	135,63 ± 6,73 137,0 [129,5;140,5]	134,0 ± 5,44 134,0 [128,5;136,5]	0,394
Гематокрит, %	39,29 ± 1,88 39,55 [38,0;40,35]	36,54 ± 2,61 36,65 [35,1;38,2]	0,001
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	227,19 ± 37,54 211,0 [200,0;260,5]	248,5 ± 41,59 240,0 [221,5;287,5]	0,109
Фибриноген, г/л	3,71 ± 0,57 3,65 [3,3;4,1]	4,04 ± 0,8 4,05 [3,65;4,8]	0,245
АПТВ, сек	25,08 ± 2,11 24,85 [23,95;27,05]	24,67 ± 1,82 24,25 [23,0;26,3]	0,796
ПТВ, сек	13,39 ± 1,25 13,7 [12,5;14,2]	13,31 ± 1,47 13,65 [12,05;14,25]	0,918
d-димер, мкг/мл	0,19 ± 0,04 0,19 [0,15;0,23]	0,2 ± 0,05 0,22 [0,15;0,24]	0,346
Глюкоза, ммоль/л	5,38 ± 0,37 5,4 [5,09;5,6]	4,82 ± 0,33 4,84 [4,66;5,04]	0,002
Инсулин, мкМЕ/мл	8,73 ± 4,67 9,7 [4,8;11,5]	9,76 ± 2,01 10,0 [8,8;11,1]	0,289
НОМА	2,21 ± 1,18 2,25 [1,14;2,84]	2,08 ± 0,41 2,12 [1,75;2,45]	0,698
Сагo	0,87 ± 0,59 0,58 [0,47;1,05]	0,52 ± 0,13 0,47 [0,44;0,56]	0,034
Общий билирубин, мкмоль/л	12,35 ± 7,18 11,85 [5,6;18,0]	10,06 ± 3,51 9,25 [8,6;11,85]	0,278

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4
АЛТ, ед/л	13,56 ± 3,58 13,0 [11,0;16,0]	12,38 ± 2,01 12,0 [11,0;13,8]	0,349
АСТ, ед/л	16,45 ± 4,1 17,4 [13,2;19,6]	15,84 ± 3,12 15,8 [13,35;18,9]	0,532
Общий белок, г/л	67,54 ± 4,73 67,85 [63,85;71,5]	72,56 ± 4,13 72,47 [69,15;76,25]	0,001
ЩФ, ед/л	159,81 ± 37,98 166,5 [142,0;188,5]	191,13 ± 18,79 198,0 [177,0;204,0]	0,006
Холинэстераза, ед/мл	8,96 ± 2,25 9,79 [6,72;10,73]	6,46 ± 2,08 6,17 [4,78;8,06]	0,004
Холестерин, ммоль/л	5,43 ± 0,78 5,14 [4,89;5,85]	4,33 ± 0,68 4,21 [4,0;4,79]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,22 ± 0,42 1,24 [0,81;1,56]	0,8 ± 0,19 0,78 [0,64;0,93]	0,011
ЛПВП, ммоль/л	1,66 ± 0,28 1,58 [1,49;1,92]	1,8 ± 2,15 1,26 [1,05;1,46]	0,02
Мочевина, ммоль/л	4,61 ± 1,59 4,2 [3,3;5,7]	4,72 ± 1,18 4,5 [3,7;5,9]	0,478
Креатинин, мкмоль/л	68,63 ± 14,36 66,5 [58,0;82,0]	70,06 ± 14,22 65,5 [58,0;82,0]	0,826

Наибольшие отличия выявлены в уровне общего белка (рисунок 20): до проведения терапии, включающей препараты протеина, ВМК, пробиотические лактобактерии и витамин D<sub>3</sub> по показаниям, у пациенток с рецидивами БВ были минимальные его показатели 59,0 г/л при максимальных – 77,2 г/л, Me = 67,85 г/л. После комплексной терапии БВ показатели составили в среднем Me = 72,47 г/л, при минимальном уровне общего белка – 64,6 г/л (N = 65–85 г/л) и максимальном – 79,0 г/л (p = 0,001).

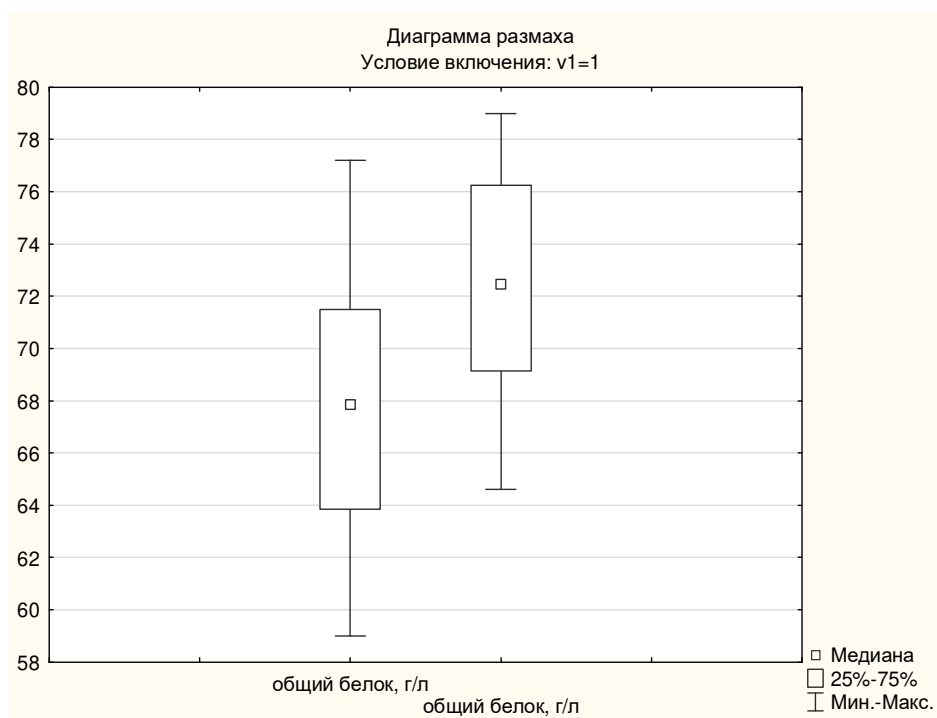


Рисунок 20 – Сравнение уровня общего белка (г/л) крови в процессе терапии рецидивирующего БВ

Оставаясь в пределах референсных значений, статистически значимо после лечения отличался уровень гематокрита ( $p = 0,001$ ), глюкозы ( $0,002$ ), индекса Саго ( $0,034$ ), ЩФ ( $p = 0,006$ ), холинэстеразы ( $p = 0,004$ ), холестерина ( $p = 0,001$ ) в сторону уменьшения и уровень триглицеридов ( $p = 0,011$ ) также в сторону снижения исходных показателей. Повысились статистически значимо ЛПВП ( $p = 0,02$ ), при этом показатель оставался в пределах нормальных значений.

Таким образом, сниженные показатели общего белка крови на фоне проводимого лечения пришли в норму, остальные показатели улучшились, как, например, ЛПВП (исходно они были практически на нижней границе нормы, а в процессе терапии статистически значимо повысились). Учитывая низкие показатели общего белка крови, потребовавшие назначения белкового питания, нами были определены в динамике некоторые витамины и микроэлементы у пациенток с рецидивирующим БВ, так как белок крови (особенно альбумин) выполняет транспортную функцию для витаминов, жирных кислот и гормонов.

#### 4.4 Изменение уровня витаминов и микроэлементов на фоне терапии

В динамике на фоне терапии рецидивирующего БВ произошли следующие изменения статуса витаминов и микроэлементов (таблица 21).

Таблица 21 – Показатели уровня витаминов и микроэлементов на фоне терапии в 1А подгруппе

Показатель	1А подгруппа, n = 32 M ± m, Me, Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub>		p
	До лечения	После лечения	
1	2	3	4
Витамин В <sub>12</sub> , пг/мл	419,19 ± 121,23 399,0 [349,5;416,5]	373,83 ± 105,85 360,5 [301,0;407,4]	0,281
Витамин В <sub>9</sub> , пг/мл	5,62 ± 2,5 4,65 [3,5;7,87]	15,11 ± 4,48 14,65 [12,01;18,25]	< 0,001
Гомоцистеин, мкМоль/л	15,47 ± 2,75 15,55 [14,3;17,15]	9,17 ± 3,51 9,28 [6,75;11,65]	0,001
Fe, мкМоль/л	14,02 ± 6,75 11,85 [8,4;19,0]	18,26 ± 3,93 18,45 [15,0;21,6]	0,044
Ферритин, нг/л	42,44 ± 27,71 36,1 [26,3;45,35]	55,99 ± 31,04 47,25 [40,5;59,55]	0,001
Витамин D <sub>3</sub> , нг/мл	35,39 ± 14,06 33,15 [26,22;44,16]	45,74 ± 17,17 38,65 [33,52;60,25]	0,001
Витамин E, мкг/мл	9,01 ± 3,53 7,65 [6,3;12,15]	9,59 ± 3,04 8,25 [7,25;12,4]	0,079
Витамин A, мкг/мл	0,42 ± 0,11 0,39 [0,34;0,46]	0,47 ± 0,12 0,42 [0,4;0,52]	< 0,001

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4
Кальций, мМоль/л	1,77 ± 0,53 1,88 [1,17;2,29]	2,25 ± 0,14 2,23 [2,15;2,38]	0,002
Фосфор, мМоль/л	1,01 ± 0,1 0,99 [0,95;1,02]	1,16 ± 0,11 1,19 [1,11;1,23]	0,001
Магний, мМоль/л	0,87 ± 0,06 0,88 [0,82;0,89]	0,93 ± 0,06 0,92 [0,9;0,96]	0,013
Цинк, мкМоль/л	13,32 ± 1,94 13,25 [12,05;14,0]	13,88 ± 1,62 13,9 [12,85;14,55]	0,002
Медь, мкМоль/л	16,32 ± 4,01 14,8 [12,88;18,1]	16,08 ± 3,18 15,0 [13,5;18,45]	0,061
Марганец, ммоль/л	0,81 ± 0,11 0,78 [0,73;0,89]	0,84 ± 0,09 0,81 [0,77;0,9]	< 0,001
Хром, мкг/л	0,41 ± 0,41 0,15 [0,09;0,78]	1,28 ± 0,66 1,27 [0,94;1,86]	0,001
Селен, мкг/л	95,71 ± 9,07 98,4 [87,7;101,85]	109,35 ± 10,48 106,5 [99,05;117,4]	< 0,001

Анализ данных таблицы 21 показал, что в результате стандартной терапии рецидивирующего БВ на фоне применения ВМК, подобранного с учетом выявленного дефицита витаминов и микроэлементов, у пациенток с клиникой БВ, на фоне применения также белковых препаратов, статистически значимо произошло увеличение уровня фолиевой кислоты (витамин В<sub>9</sub>),  $p < 0,001$ , а это повлекло за собой статистически значимое снижение уровня гомоцистеина ( $p = 0,001$ ), что показано на рисунке 21.

Изменения, характерные для возникающего при рецидивирующем БВ хронического дисбиотического процесса, обусловлено рядом состояний. Одной из

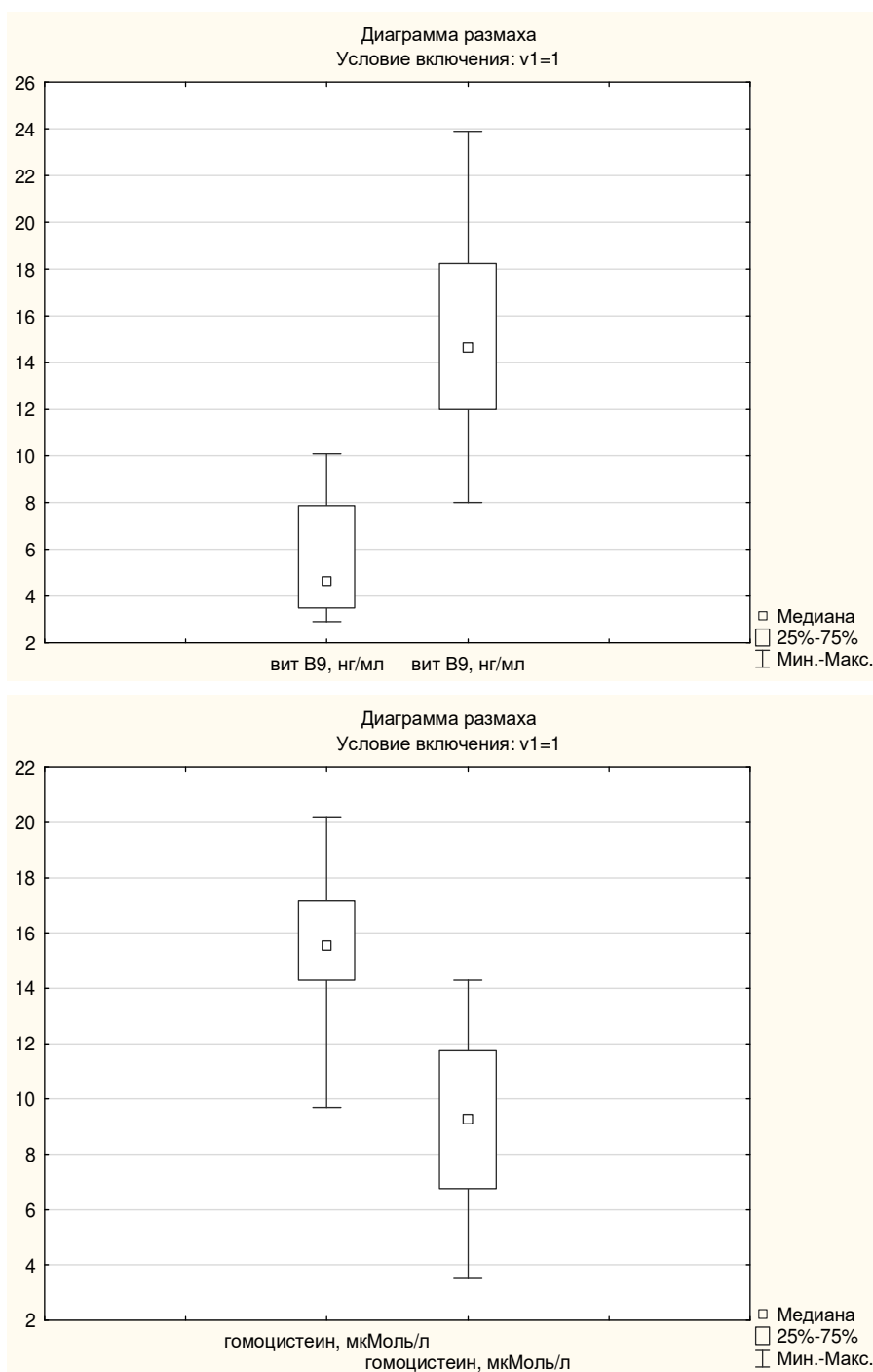


Рисунок 21 – Повышение на фоне терапии рецидивирующего БВ уровня витамина В<sub>9</sub> (нг/мл) и снижение показателя гомоцистеина (мкМоль/л)

ведущих причин являются нарушения в работе ЖКТ, наряду с гормональными нарушениями и нарушениями местного иммунитета, наличием травм в анамнезе и др. Характерный для БВ, особенно рецидивирующего, видовой состав микробных ассоциаций (таблица 19), зависит, в том числе, и от исходного состояния резистентности микроорганизма, его вирулентности. Введение в процесс комплексного лечения рецидивирующего БВ ВМК, улучшает клиническую

картину, способствуя улучшению ферментативной активности в ЖКТ. А, как известно, состояние слизистой ЖКТ влияет на другие слизистые организма, выступая в роли адаптогена [29]. БВ довольно сложно лечить, особенно рецидивирующий, в связи с чем рассматривают факторы риска его активности на фоне дефицита фолиевой кислоты, хотя полученные данные противоречивы [179]. Необходимость изучения таких связей является первоочередной задачей при выборе метода терапии БВ, а назначение на фоне терапии пробиотических лактобактерий может улучшить прогнозы по течению рецидивирующего БВ.

Уровни Fe и ферритина при их снижении, вызывают анемию различной степени тяжести, которая влияет на биологический баланс микробиоты влагалища, являющегося первым неспецифическим барьером. Дисбиотические нарушения во влагалище поддерживают развитие целого ряда соматической патологии, а сниженный уровень Fe может способствовать развитию гипоксического синдрома тканей [30]. Работами L. Vrabın et al. (2017) была показана связь «типов состояния сообщества (CST)» с уровнем Fe [114]. Нами отмечена статистически значимая положительная динамика повышения уровня Fe ( $p = 0,044$ ) и ферритина ( $p = 0,001$ ) на фоне разработанной комплексной терапии рецидивирующего БВ (рисунок 22).

Ведутся споры по поводу влияния дефицита витамина холекальциферола на клинические проявления БВ [68], а именно, на количество и качество лактобактерий, со снижением которых связан повышенный риск развития БВ. В нашем исследовании отмечено статистически значимое повышение уровня витамина D<sub>3</sub> ( $p = 0,001$ ).

Отмечено статистически значимое повышение уровня витамина А ( $p < 0,001$ ), роль дефицита которого изучается при разборе механизмов развития БВ [165, 179], а его статистически значимое увеличение продемонстрировано на рисунке 23.

Мы изучали влияние уровня цинка на активность условно патогенной флоры [146]. Нами отмечено, что на фоне комплексной терапии уровень цинка статистически значимо увеличился (таблица 21) при  $p = 0,002$  (рисунок 24).

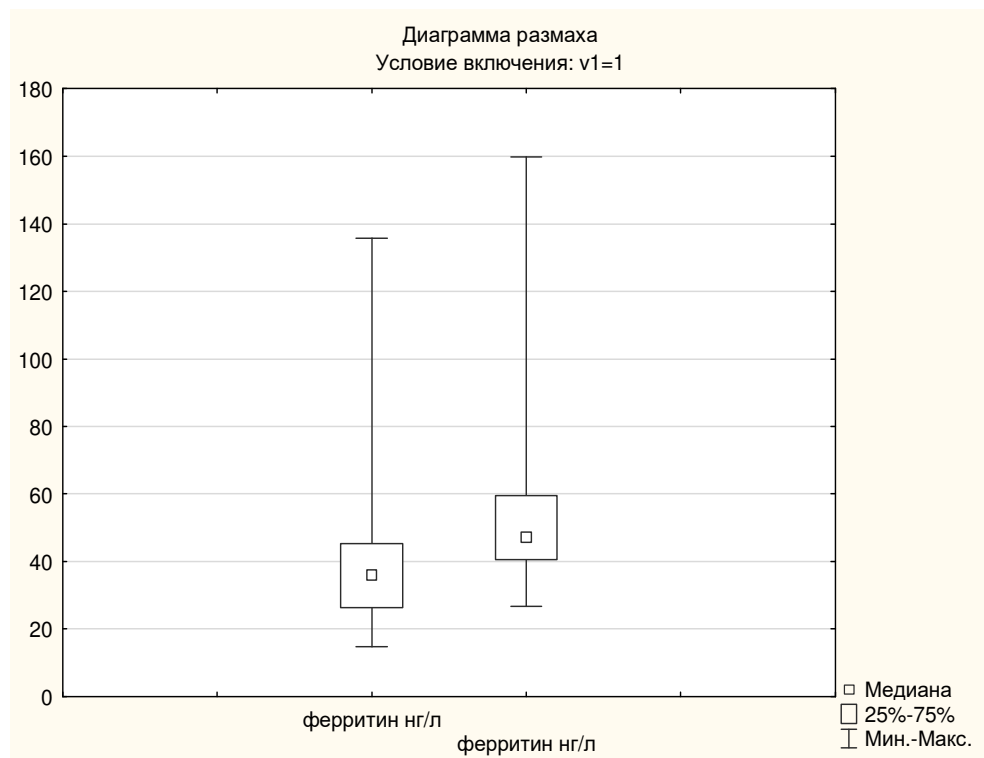
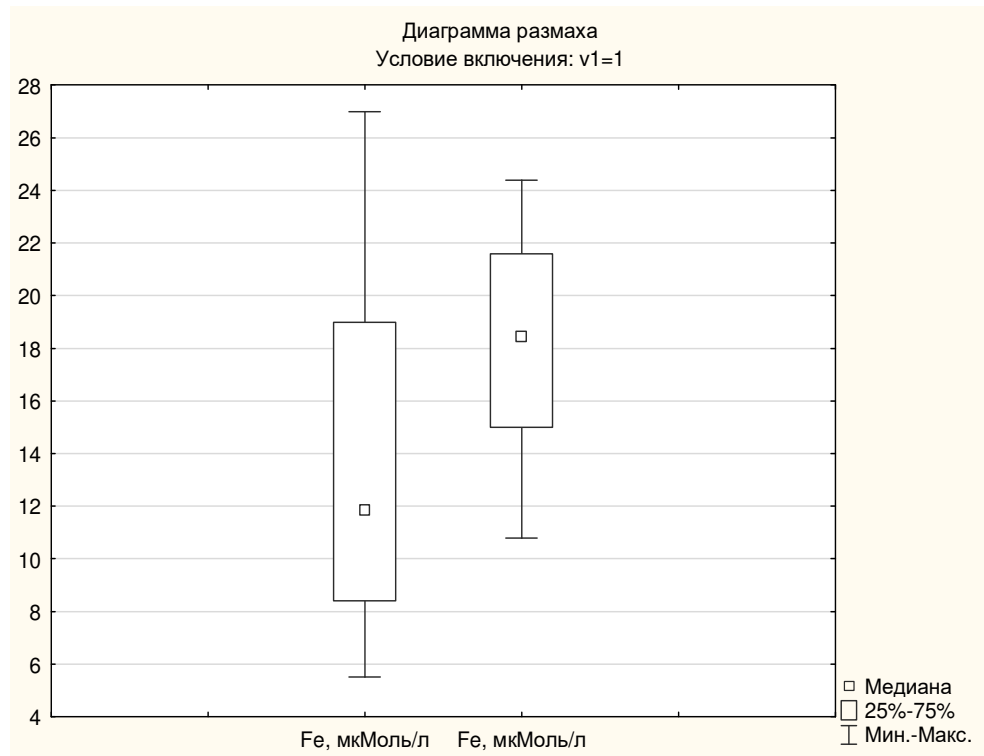


Рисунок 22 – Повышение на фоне терапии рецидивирующего БВ уровня Fe (мкМоль/л) и ферритина (нг/л)

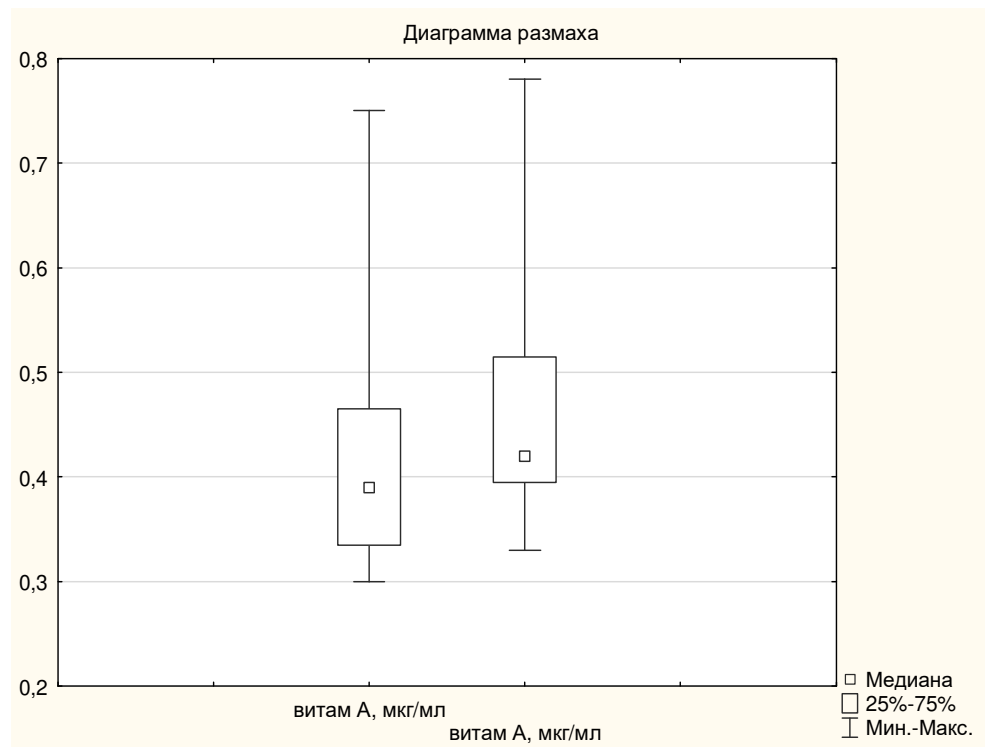


Рисунок 23 – Повышение показателя витамина А (мкг/мл)

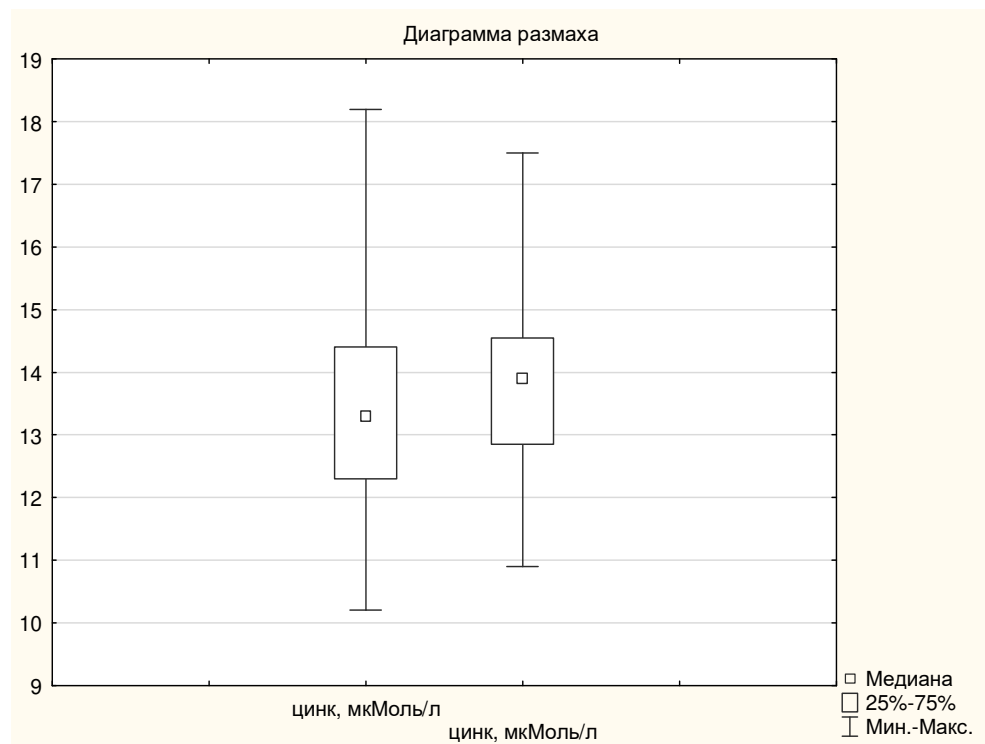


Рисунок 24 – Повышение уровня цинка (мкМоль/л) на фоне терапии

В процессе терапии рецидивирующего БВ статистически значимо повысились уровни кальция ( $p = 0,002$ ), фосфора ( $p = 0,001$ ) и магния ( $p = 0,013$ ), что отображено на рисунке 25.

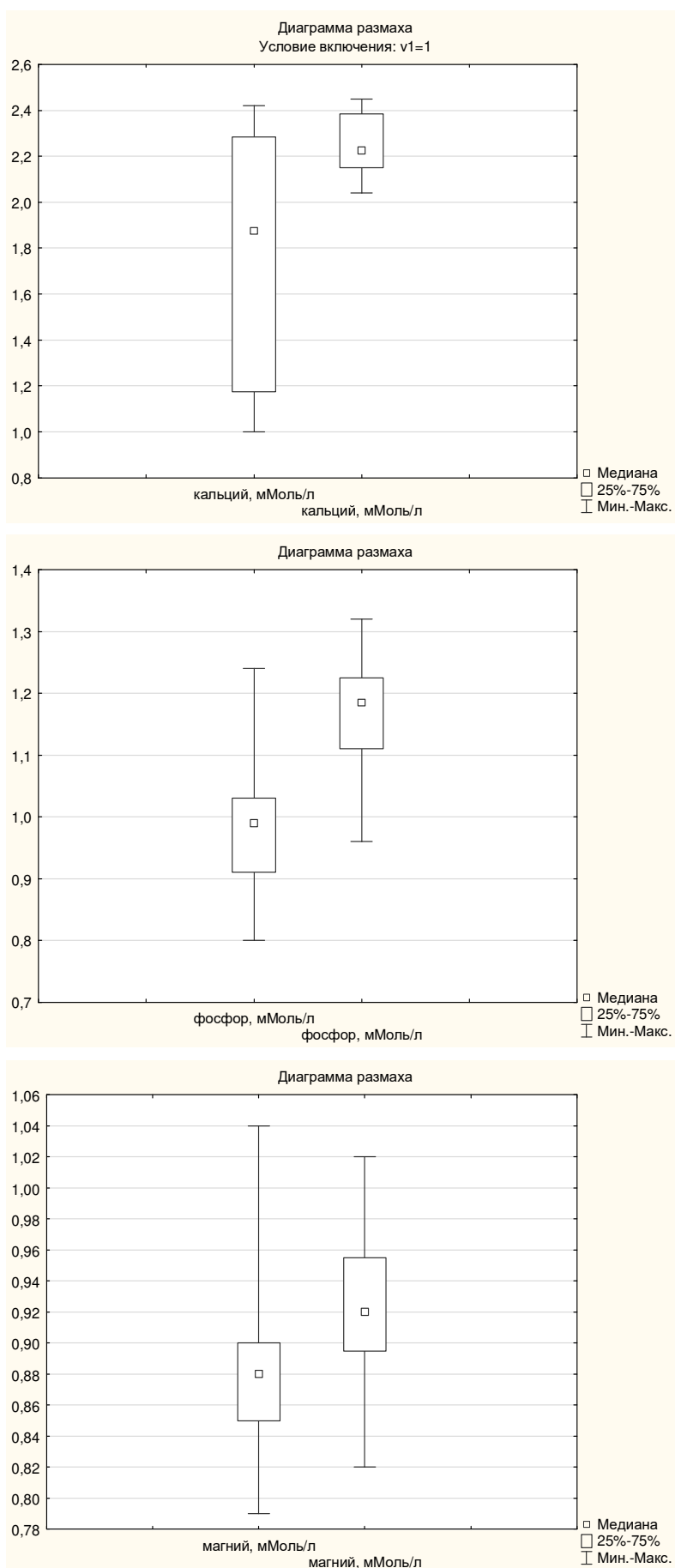


Рисунок 25 – Повышение уровня кальция (мМоль/л), фосфора (мМоль/л) и магния (мМоль/л) на фоне терапии рецидивирующего БВ

Достаточный уровень лактобактерий влияет на микробиоту влагалища и обусловлен достаточным уровнем кальция, магния, цинка, селена и железа, что снижает риски рецидивирующих процессов [41]. Повышение уровня хрома ( $p = 0,001$ ) контролирует аппетит и нормализует уровень глюкозы (рисунок 26), которая также значительно снизилась на фоне терапии в 1А подгруппе ( $p = 0,002$ ), селен (показатели которого улучшились при  $p < 0,001$ ) способствует лучшему усвоению Fe, а марганец, как активный метаболит (значимо повысился,  $p < 0,001$ ), вместе с другими микроэлементами (рисунок 27), поддерживают физиологические функции и способствуют росту пробиотических микроорганизмов, в том числе и селен-содержащих [53].

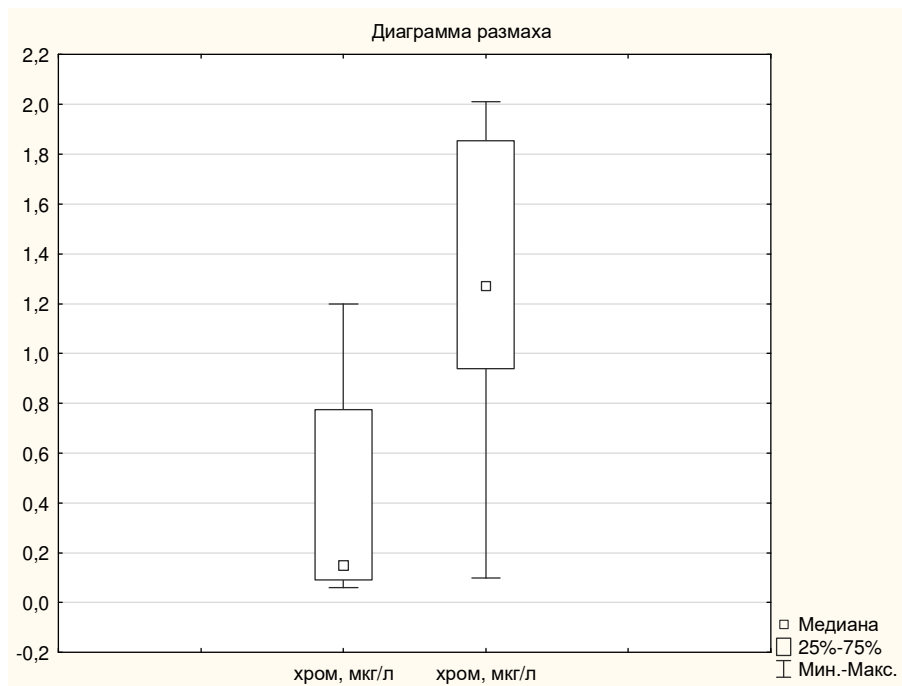


Рисунок 26 – Повышение уровня хрома (мкг/л) на фоне терапии

Таким образом, проведя анализ исходного уровня витаминов и микроэлементов, а также их изменение на фоне стандартной терапии, включающей дополнительное назначение ВМК, витамина D<sub>3</sub> и протеинов, а также пробиотических лактобактерий при лечении рецидивирующего БВ, можно сделать следующие выводы: имеется большое количество работ, которые анализируют роль ВМК на прегравидарном этапе и во время беременности, при этом роль ВМК в лечении гинекологических заболеваний до

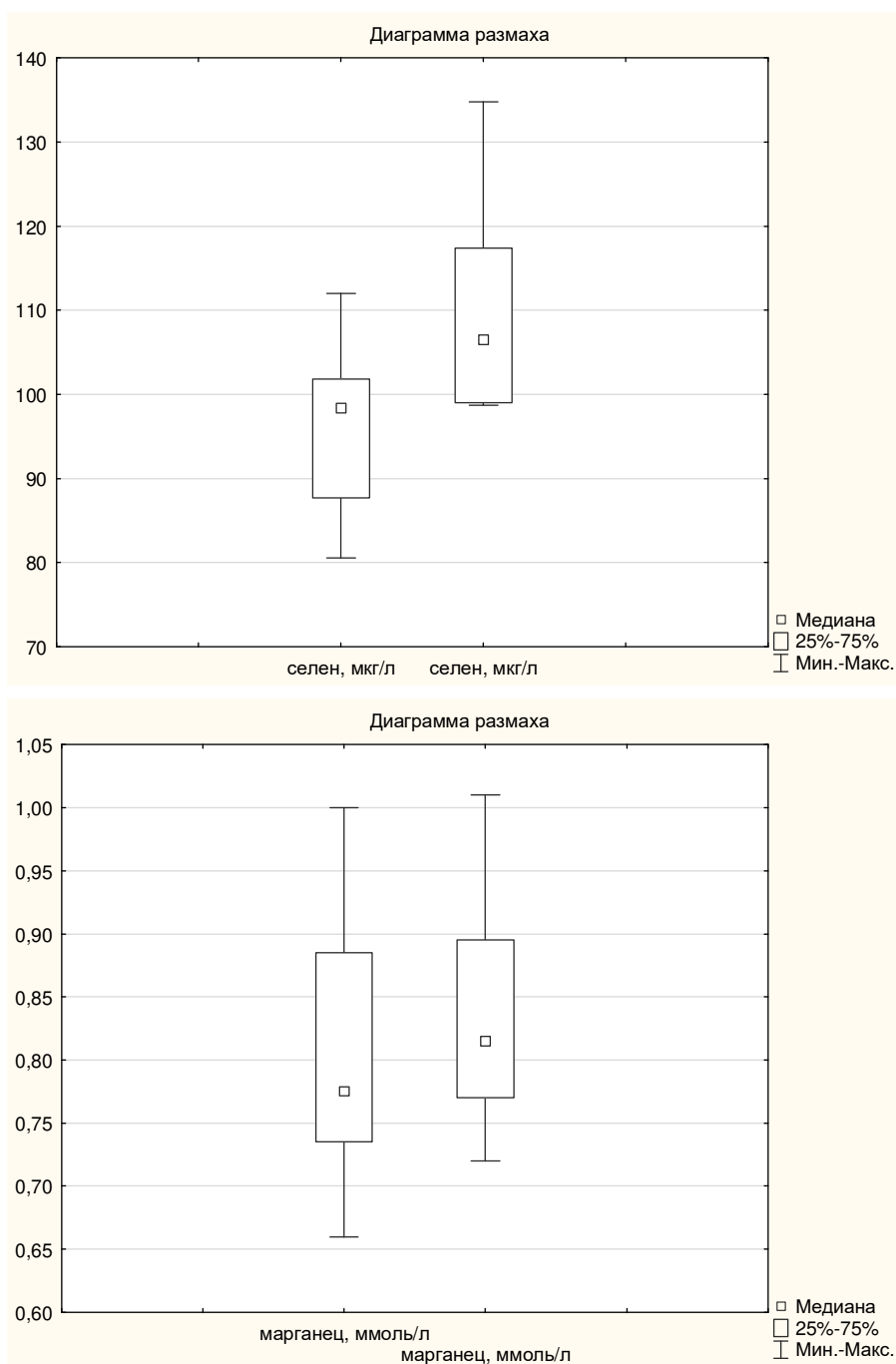


Рисунок 27 – Повышение уровня селена (мкг/л) и марганца (мкг/л) на фоне терапии рецидивирующего БВ

конца не определена. В последние годы в научной литературе появляются работы по положительному влиянию витаминов и микроэлементов на состояние микробиоты, в том числе и влагалища. В связи с чем нами было изучено изменение состава лактобактерий в 1 группе, сравнивая результаты между подгруппами 1А и 1В. Однако предварительно нами проведен факторный анализ, направленный на выбор ВМК.

#### 4.5 Факторный анализ выбора дополнительной терапии

Для выбора состава ВМК, нами был проведен факторный анализ. Главная цель факторного анализа – сокращение числа непрерывных переменных (признаков), характеризующих объекты, посредством исследования структуры их взаимосвязей. Сокращение (редукция данных) достигается путем выделения скрытых (латентных) общих факторов, объясняющих связи между наблюдаемыми признаками объекта, то есть вместо исходного набора переменных появляется возможность анализировать данные по выделенным факторам, число которых значительно меньше исходного числа взаимосвязанных переменных. Если взаимосвязи между переменными отсутствуют, то это позволяет свести большое количество наблюдаемых данных к меньшему числу обобщающих факторов, что упрощает интерпретацию данных, помогает выявить признаки – драйверы изменений факторов и оценить степень их влияния в описании объектов. Взаимосвязи между переменными можно обнаружить с помощью корреляционного анализа.

Из таблицы 22 со значениями коэффициентов корреляций (Пирсона) следует, что между большинством содержаний элементов существуют умеренные или сильные корреляционные связи (выделены желтым цветом над диагональю таблицы с единичными корреляциями). Это означает целесообразность проведения факторного анализа. При анализе использовали положение, что если  $|r| \leq 0,25$ , то корреляция слабая, если  $0,25 < |r| \leq 0,75$  – корреляция умеренная,  $|r| > 0,75$  – корреляция сильная.

Для определения числа выделяемых факторов, построив таблицу, мы воспользовались критерием Кайзера, в соответствии с которым следует выделить число факторов, равное количеству собственных значений, больше 1. В таблице 22 номер собственного значения совпадает с номером факторов. Из таблицы собственных значений было выделено 4 фактора (таблица 23). Во

Таблица 22 – Факторный анализ в популяции

Переменная	Корреляция. Построчное удаление ПД. N = 91										
	общий белок, г/л	Fe, мкМоль/л	Ферритин, нг/л	вит D <sub>3</sub> нг/мл	кальций, мМоль/л	фосфор, мМоль/л	витам Е, мкг/мл	витам А, мкг/мл	магний, мМоль/л		
общий белок, г/л	1,00	-0,45	0,42	0,48	-0,16	-0,42	-0,21	-0,07	-0,10		
Fe, мкМоль/л	-0,45	1,00	-0,75	-0,76	0,78	0,50	0,74	0,71	0,52		
ферритин, нг/л	0,42	-0,75	1,00	0,78	-0,60	-0,51	-0,63	-0,63	-0,43		
Витам D <sub>3</sub> нг/мл	0,48	-0,76	0,78	1,00	-0,63	-0,48	-0,59	-0,64	-0,41		
кальций, мМоль/л	-0,16	0,78	-0,60	-0,63	1,00	0,35	0,83	0,73	0,52		
фосфор, мМоль/л	-0,42	0,50	-0,51	-0,48	0,35	1,00	0,58	0,55	0,22		
витам Е, мкг/мл	-0,21	0,74	-0,63	-0,59	0,83	0,58	1,00	0,72	0,45		
витам А, мкг/мл	-0,07	0,71	-0,63	-0,64	0,73	0,55	0,72	1,00	0,51		
магний, мМоль/л	-0,10	0,52	-0,43	-0,41	0,52	0,22	0,45	0,51	1,00		
цинк, мкМоль/л	0,35	-0,53	0,48	0,45	-0,45	-0,41	-0,48	-0,45	0,13		
медь, мкМоль/л	0,08	-0,17	0,15	0,18	-0,22	-0,19	-0,23	-0,18	-0,06		
марганец, ммоль/л	0,24	-0,30	0,12	0,20	-0,20	-0,30	-0,28	-0,20	-0,03		
хром, мкг/л	0,34	-0,48	0,36	0,34	-0,43	-0,38	-0,49	-0,39	-0,00		
селен, мкг/л	0,36	-0,49	0,56	0,45	-0,42	-0,34	-0,43	-0,40	-0,31		
Витам В <sub>9</sub> , пг/мл	0,40	-0,59	0,55	0,54	-0,51	-0,43	-0,57	-0,54	-0,35		
витамин В <sub>12</sub> , пг/мл	0,31	-0,50	0,58	0,52	-0,46	-0,40	-0,48	-0,50	-0,30		
гомоцистеин, мкМоль/л	-0,34	0,59	-0,42	-0,40	0,45	0,40	0,52	0,41	0,26		

Продолжение таблицы 22

Переменная	цинк, мкМоль/л	медь, мкМоль/л	марганец, ммоль/л	хром, мкг/л	селен, мкг/л	фолиевая к-та, пг/мл	витамин В12, пг/мл	гомоцистеин, мкМоль/л
общий белок, г/л	0,35	0,08	0,24	0,34	0,36	0,40	0,31	-0,34
Fe, мкМоль/л	-0,53	-0,17	-0,30	-0,48	-0,49	-0,59	-0,50	0,59
ферритин, нг/л	0,48	0,15	0,12	0,36	0,56	0,55	0,58	-0,42
Витам D <sub>3</sub> нг/мл	0,45	0,18	0,20	0,34	0,45	0,54	0,52	-0,40
кальций, мМоль/л	-0,45	-0,22	-0,20	-0,43	-0,42	-0,51	-0,46	0,45
фосфор, мМоль/л	-0,41	-0,19	-0,30	-0,38	-0,34	-0,43	-0,40	0,40
витам Е, мкг/мл	-0,48	-0,23	-0,28	-0,49	-0,43	-0,57	-0,48	0,52
витам А, мкг/мл	-0,45	-0,18	-0,20	-0,39	-0,40	-0,54	-0,50	0,41
магний, мМоль/л	0,13	-0,06	-0,03	-0,00	-0,31	-0,35	-0,30	0,26
цинк, мкМоль/л	1,00	-0,08	0,12	0,56	0,31	0,31	0,41	-0,40
медь, мкМоль/л	-0,08	1,00	0,36	0,25	0,39	0,13	0,21	-0,21
марганец, ммоль/л	0,12	0,36	1,00	0,35	0,18	0,27	0,14	-0,26
хром, мкг/л	0,56	0,25	0,35	1,00	0,43	0,48	0,32	-0,48
селен, мкг/л	0,31	0,39	0,18	0,43	1,00	0,41	0,45	-0,38
Витам В <sub>9</sub> , пг/мл	0,31	0,13	0,27	0,48	0,41	1,00	0,44	-0,38
витамин В <sub>12</sub> , пг/мл	0,41	0,21	0,14	0,32	0,45	0,44	1,00	-0,42
гомоцистеин, мкМоль/л	-0,40	-0,21	-0,26	-0,48	-0,38	-0,38	-0,42	1,00

втором столбце таблицы приведены дисперсии выделенных факторов, которые указывают на процент изменчивости данных, объясняемый данным фактором. С увеличением номера фактора снижается объясненная им дисперсия. В последнем столбце отображены кумулятивные (накопленные) изменчивости, объясняемые совокупностью факторов. Так, например, фактору 1 соответствует 45,67 % дисперсии (изменчивости данных), фактору 2 – 9,41 %, фактору 3 – 7,82 % и т.д.

При этом факторы 1 и 2 вместе объясняют  $45,67\% + 9,41\% = 55,08\%$ , факторы 1, 2, 3 вместе объясняют  $45,67\% + 9,41\% + 7,82\% = 62,9\%$ , факторы 1, 2, 3, 4 вместе объясняют уже  $45,67\% + 9,41\% + 7,82\% + 6,28\% = 69,18\% = 70\%$ .

Таблица 23 – Выделенные факторы из таблицы собственных значений

Значения	Собственные значения. Выделены главные компоненты			
	Собственные значения	% общей дисперсии	Кумулятивные собственные значения	Кумулятивные изменчивости, %
1	7,76	45,67	7,76	45,67
2	1,60	9,41	9,36	55,08
3	1,33	7,82	10,69	62,90
4	1,07	6,28	11,76	69,18
5	0,87	5,11	12,63	74,29
6	0,71	4,20	13,34	78,49
7	0,64	3,76	13,98	82,25
8	0,59	3,48	14,57	85,73
9	0,54	3,19	15,12	88,92
10	0,44	2,60	15,56	91,52
11	0,35	2,09	15,91	93,60
12	0,31	1,83	16,22	95,43
13	0,24	1,43	16,47	96,86
14	0,19	1,10	16,65	97,96
15	0,13	0,79	16,79	98,75
16	0,12	0,69	16,90	99,44
17	0,10	0,56	17,00	100,00

В таблице 24 отображены факторные нагрузки – корреляциями между переменными (элементами) и выделенными факторами. Факторные нагрузки с  $r > 0,7$  в таблице выделены красным цветом. Из таблицы факторных нагрузок

следует, что Фактор 1 имеет умеренные и высокие факторные нагрузки по элементам Fe, кальций, витамин E, витамин A, магний. Эти же элементы имеют низкие корреляционные связи с другими факторами.

Таблица 24 – Факторные нагрузки

Переменная	Факторные нагрузки (исходные варианты). Выделение: главные компоненты (отмечены нагрузки > ,700000).			
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
общий белок, г/л	0,02	0,20	-0,08	<b>0,89</b>
Fe, мкМоль/л	<b>-0,78</b>	-0,25	0,12	-0,36
ферритин, нг/л	0,69	0,12	0,02	0,53
Витам D <sub>3</sub> нг/мл	0,67	0,12	-0,02	0,52
кальций, мМоль/л	<b>-0,87</b>	-0,21	0,13	-0,01
фосфор, мМоль/л	-0,42	-0,33	0,19	-0,39
витам E, мкг/мл	<b>-0,82</b>	-0,32	0,20	-0,07
витам A, мкг/мл	<b>-0,87</b>	-0,20	0,09	-0,02
магний, мМоль/л	<b>-0,74</b>	0,48	0,02	-0,12
цинк, мкМоль/л	0,32	<b>0,81</b>	0,15	0,25
медь, мкМоль/л	0,13	-0,11	<b>-0,85</b>	0,07
марганец, ммоль/л	0,08	0,24	<b>-0,71</b>	0,09
хром, мкг/л	0,27	0,68	-0,37	0,19
селен, мкг/л	0,40	0,03	-0,37	0,50
Витам B <sub>9</sub> , пг/мл	0,54	0,18	-0,17	0,39
витамин B <sub>12</sub> , пг/мл	0,51	0,15	-0,10	0,43
гомоцистеин, мкМоль/л	-0,43	-0,37	0,27	-0,26
Общая дисперсия	5,56	2,05	1,75	2,40
Доля общая	0,33	0,12	0,10	0,14

Это означает, что указанные элементы занимают ведущую роль в оценке состояния женщин. Фактор 2 имеет высокие факторные нагрузки по элементу цинк, который имеет низкие корреляционные связи с другими факторами. Фактор 3 имеет умеренные и высокие факторные нагрузки по элементам медь и марганец, которые также имеют низкие корреляционные связи с другими факторами. Фактор 4 имеет высокие факторные нагрузки по элементу общий белок, который имеет низкие корреляционные связи с другими факторами.

Таким образом при выделении 4-х факторов, они в совокупности объясняют примерно 70 % изменчивости в данных. Таким образом за счет сокращения числа переменных с 17 до 4, более чем в 3 раза, будет потеряно примерно 30 % информативности данных. Для выделения факторов использовали метод вращения факторов.

Таблица факторных нагрузок позволяет распределить по важности в оценке состояния женщин на 4 группы по степени убывания их важности. Первая группа соответствует фактору 1 и состоит из элементов: Fe, кальций, витамин E, витамин A, магний. Вторая группа соответствует фактору 2 и состоит из элемента цинк; третья группа состоит из элементов медь и марганец; четвертая группа состоит из элемента общий белок (таблица 24).

Представленные данные стали основой для построения принципа компенсации недостаточности витаминов. При анализе аналогичных показателей в группах пациенток с рецидивами БВ и без БВ, было обнаружено, что для пациенток с рецидивирующим БВ наиболее важными витаминами являются: витамин A ( $r = 0,88$ ), витамин D<sub>3</sub> ( $r = -0,89$ ), витамины B<sub>12</sub> ( $r = 0,86$ ) и B<sub>9</sub> ( $r = -0,80$ ). Высокая степень корреляции обнаружена у пациенток с рецидивами БВ и показателями общего белка крови ( $r = 0,88$ ), ферритина ( $r = 0,86$ ), магния ( $r = 0,83$ ), цинка ( $r = 0,90$ ), хрома ( $r = 0,75$ ), меди ( $r = 0,87$ ), марганца ( $r = 0,80$ ), фосфора ( $r = 0,77$ ). В связи с чем необходимо включать в комплексное лечение пациенток с БВ ВМК, которые содержат выше названные витамины и микроэлементы для восполнения их дефицита.

Для подтверждения актуальности нашей теории – влияние витаминов и микроэлементов на влагалищный биотоп, нами изучены факторы риска у здоровых пациенток. Оказалось, что для здоровых не было характерным снижение каких-либо показателей витаминов и микроэлементов, а корреляции были только с кальцием ( $r = -0,87$ ), ферритином ( $r = 0,87$ ), медью ( $r = 0,87$ ), витамином A ( $r = 0,90$ ) и хромом ( $r = 0,87$ ), что необходимо учитывать при назначении ВМК здоровым для профилактики влагалищного дисбиоза.

Таким образом, для пациенток с БВ назначение ВМК является основой для нормализации общего гомеостаза и должно рассматриваться как необходимость назначения для поддержания влагалищного здоровья.

#### 4.6 Влияние комплексной терапии на микробиоту влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе

Учитывая, что изменение микробиоты влагалища является динамическим процессом, необходимо искать способы, которые будут направлены на поддержание баланса микрофлоры. Основным для её поддержания является использование пробиотиков после лечения антибиотиками, что особо важно при рецидивирующем БВ. Однако, сегодня изучается также роль ВМК, которые со своей стороны также способствуют поддержанию влагалищного здоровья. Нами проведена оценка типов микробного сообщества (ТМС – community state types – CST) до начала терапии, после окончания стандартной терапии рецидивирующего БВ и в динамике через 6 месяцев. На фоне стандартной терапии пациентки получали белковое питание, ВМК, пробиотические лактобактерии. Через 3 месяца назначали повторный курс терапии пробиотическими лактобактериями и ВМК.

Известно, что каждому ТМС соответствует доминантный микроорганизм: соответственно *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, полимикробная флора включая *Lactobacillus* и *Bacterial vaginosis-associated bacteria (BVAB)*, и *L. jensenii* [229, 252]. В I типе преобладают *L. crispatus*, во II типе – *L. gasseri*, в III типе – *L. iners*, в V типе *L. jensenii* и IV тип микробиома влагалища представлен полимикробным сообществом, которое состоит из строгих анаэробов: *Gardnerella*, *Atopobium (Fannyhessea)*, *Mobiluncus*, *Megasphaera Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister*, *Bacteroides* и др. [87, 89, 210].

Нами проведено определение лактобактерий в 1 и 2 группах исходно (таблица 25), а в подгруппах 1А и 1В через 6 месяцев после окончания терапии (таблица 26).

Анализ данных таблицы 25 показал, что в 1 группе с рецидивирующим БВ, статистически значимо меньше было число пациенток с *L. crispatus* по

сравнению со здоровыми пациентками ( $p < 0,001$ ). Также в 1 группе число пациенток с *L. iners* превышало число пациенток с *L. crispatus*, а в сравнении со здоровыми у пациенток с рецидивирующим БВ число пациенток с *L. iners* было выше, чем у здоровых, хотя и статистически не значимо ( $p = 0,221$ ). Анализ числа пациенток, имеющих различные виды лактобактерий в группах, подтверждают наличие БВ в 1 группе, в которой число пациенток с *L. crispatus* было ниже, чем число пациенток с *L. iners*. У пациенток с рецидивирующим БВ этот диссонанс способствует снижению количества перекиси водорода, так как именно *L. crispatus* относится к перекись-продуцирующим лактобактериям. И наоборот, *L. iners* создает условия для размножения условно-патогенной флоры и развитию БВ.

Таблица 25 – Сравнение качественного и количественного состава лактобактерий между пациентками с рецидивирующим БВ и здоровыми

Показатель	1 группа, n = 62 абс/%	2 группа, n = 30 абс/%	p
<i>L. crispatus</i>	6/9,7	28/93,3	< 0,001
<i>L. gasseri</i>	26/41,9	21/70,0	0,027
<i>L. iners</i>	30/48,4	10/33,3	0,221
<i>L. jensenii</i>	18/29,0	5/16,7	0,253

Таким образом, в 1 группе ТМС был III типа (превалировали *L. iners* у 48,4 % пациенток), а во 2 группе ТМС был I типа (чаще были выделены *L. crispatus* у 93,3 % пациенток).

Учитывая, что назначенная терапия в подгруппах отличалась: в 1А подгруппе дополнительно к стандартной терапии назначали ВМК, пробиотические лактобактерии, белковые препараты, при необходимости витамин D<sub>3</sub>, нами определено число пациенток с различными лактобактериями через 6 месяцев после терапии среди пациенток 1А и 1В подгрупп (таблица 26).

При проведении контрольного исследования, мы получили следующие данные: в 1А подгруппе нами определен ТМС I типа и в 1В подгруппе ТМС

III типа. При этом в 1А подгруппе на фоне дифференцированного подхода к проводимой терапии, статистически значимо по сравнению с 1В подгруппой увеличилось число пациенток с *L. crispatus* ( $p = 0,002$ ). Улучшился состав микробиоты влагалища в 1А подгруппе при выборе дифференцированного пути назначения терапии также за счет значительного снижения числа пациенток с *L. iners*, которые значимо отличались от аналогичного показателя в подгруппе 1В ( $p = 0,006$ ).

Таблица 26 – Сравнение качественного и количественного состава лактобактерий между пациентками в подгруппах 1 группы

Показатель	1А подгруппа, n = 32 abc/%	1В подгруппа, n = 30 abc/%	p
<i>L. crispatus</i>	28/87,5	10/33,3	0,002
<i>L. gasseri</i>	14/43,8	12/40,0	0,83
<i>L. iners</i>	4/12,5	18/60,0	0,006
<i>L. jensenii</i>	8/25,0	10/33,3	0,61

При выяснении наличия рецидива БВ за период 6 месяцев (к моменту обследования в динамике на типы ТМС), оказалось, что рецидив в 1В подгруппе был у 7 пациенток (23,3 %) и в 1А подгруппе у 2-х пациенток (6,3 %). Таким образом, разработанная программа терапии для пациенток с рецидивирующим БВ в 3,7 раза повышает эффективность терапии.

Нами также в процессе наблюдения за пациентками обеих подгрупп 1 группы через 12 месяцев было установлено, что на фоне приема ВМК и пробиотических лактобактерий курсами по 2 месяца каждые полгода, рецидивы в 1А подгруппе отсутствовали. Для 1В подгруппы характерным оказалось увеличение числа рецидивов на 1 пациентку, что в общем составило за период наблюдения 9 пациенток (30,0 %) против 2-х пациенток (6,3 %) в 1А подгруппе (в 4,8 раза выше).

#### 4.7 Изменение уровня альбуминов и NRI у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом

Учитывая и изучая показатели общего белка крови у пациенток в 1 группе  $67,54 \pm 5,73$  г/л и во 2 группе  $72,56 \pm 4,13$  г/л ( $p = 0,001$ ), нами проведено дополнительное обследование по выявлению уровня альбумина в 1 группе (1А и 1В подгруппы) и во 2 группе (рисунок 28) и проведен повторно после лечения расчет индекса нутритивного риска (NRI) по формуле  $NRI = 1,519 \times \text{альбумин плазмы (г/л)} + 0,417 \times (\text{масса тела 1 (кг)} / \text{масса тела 2 (кг)}) \times 100$  до начала терапии и после ее проведения (таблица 27, рисунок 29).

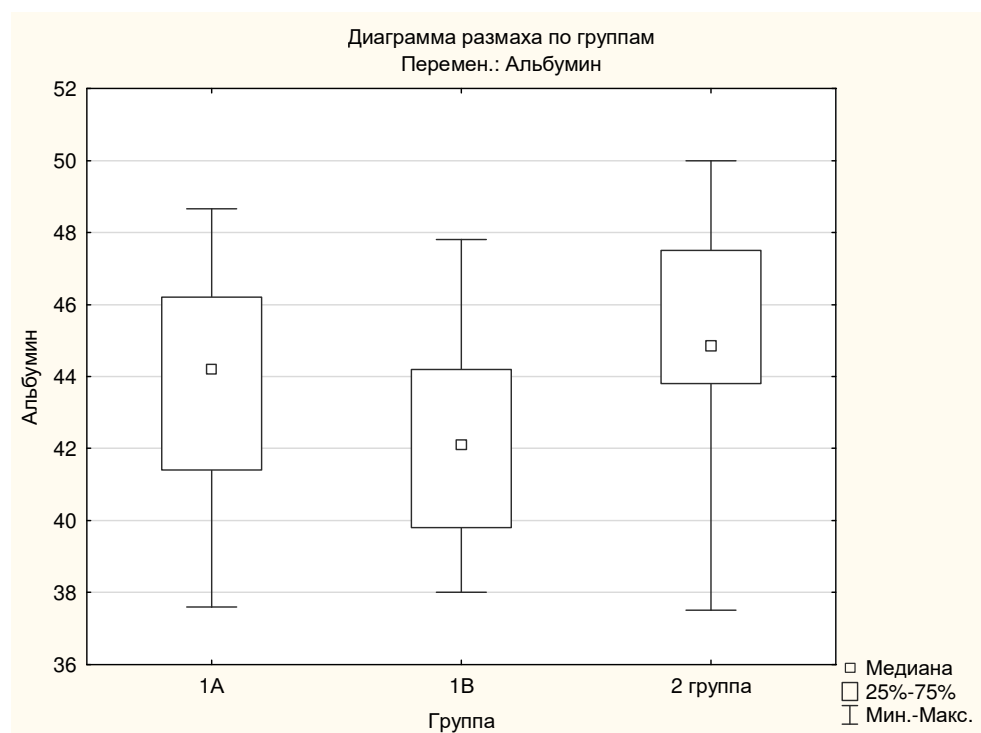


Рисунок 28 – Уровень альбумина (г/л) в группах исследования

В 1А и 1В подгруппах в процессе терапии значительно повысился уровень альбумина, соответственно  $p < 0,001$  и  $p = 0,013$ . Также значительно повысился в процессе терапии и NRI соответственно  $p < 0,001$  и  $p = 0,013$ .

После лечения статистически значимая разница была выявлена между 1В подгруппой и 2 группой ( $p = 0,011$ ), а также между 1А и 1В подгруппами

( $p = 0,011$ ) в уровне альбумина (рисунок 30). Между 1А подгруппой и 2 группой отличий в уровне альбумина после лечения не выявлено ( $p = 0,504$ ).

Таблица 27 – Изменение уровня альбумина и NRI в 1 и 2 группах

Группы	Альбумин, г/л		р	NRI		р
	М ± m, Me, Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub>			М ± m, Me, Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub>		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1А подгруппа, n = 32	43,68 ± 3,31 44,2 [41,4;46,2]	47,71 ± 2,76 48,4 [45,65;49,8]	< 0,001	108,06 ± 5,02 108,84 [104,59;111,88]	114,17 ± 4,19 115,22 [111,04;117,35]	< 0,001
1В подгруппа, n = 30	42,42 ± 2,65 42,1 [39,8;44,2]	43,06 ± 2,32 42,7 [41,8;44,9]	0,013	106,14 ± 4,02 105,65 [102,16;108,84]	107,11 ± 3,53 106,56 [105,19;109,9]	0,013
2 группа, n = 30	45,11 ± 2,59 44,85 [43,8;47,5]			110,22 ± 3,67 109,83 [108,23;113,85]		

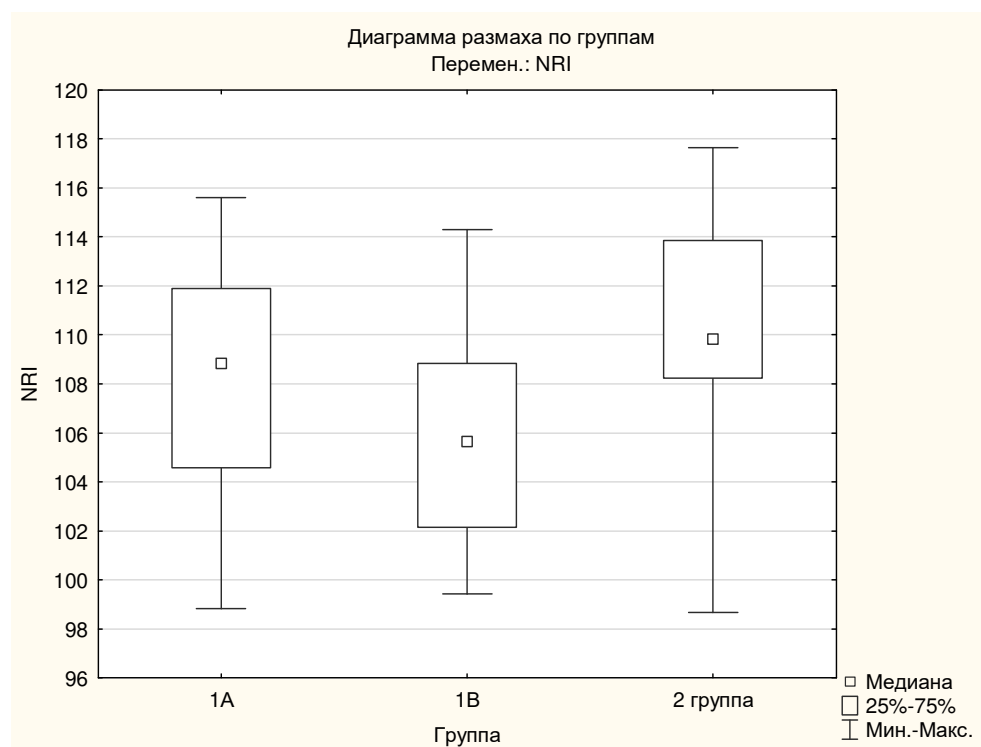


Рисунок 29 – Уровень NRI до лечения

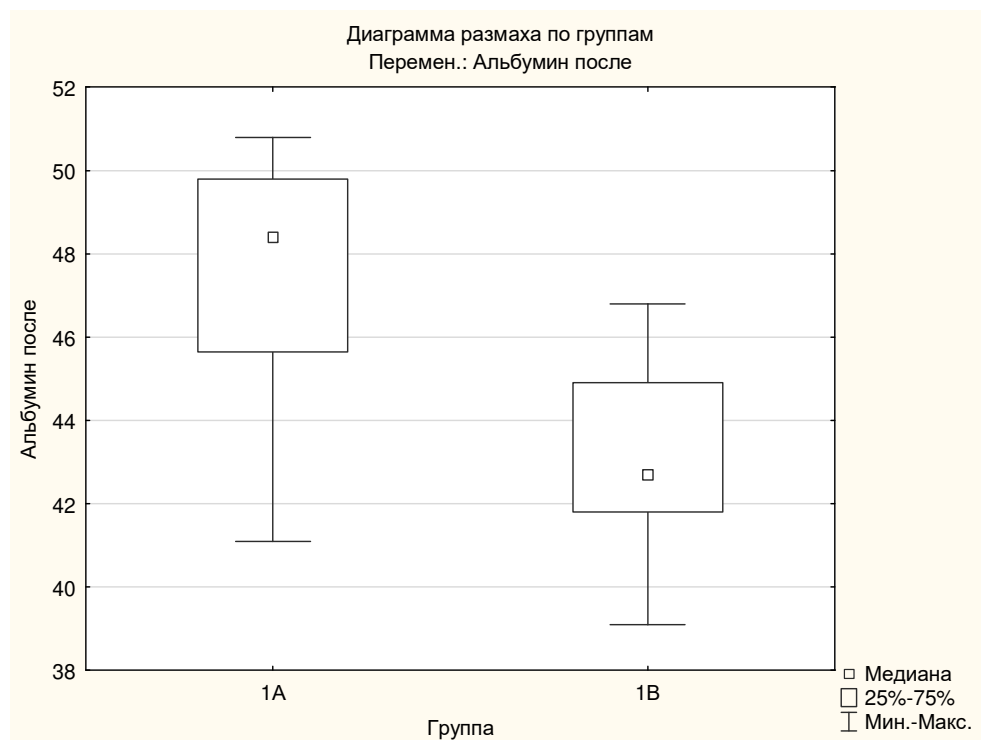


Рисунок 30 – Уровень альбумина (г/л) в подгруппах после лечения

Анализ индекса нутритивного риска выявил после терапии статистически значимую разницу между 1В подгруппой и 2 группой,  $p = 0,011$  и между 1А и 1В подгруппами,  $p = 0,011$  (рисунок 31). Между 1А подгруппой и 2 группой отличий в уровне индекса нутритивного риска не выявлено ( $p = 0,504$ ).

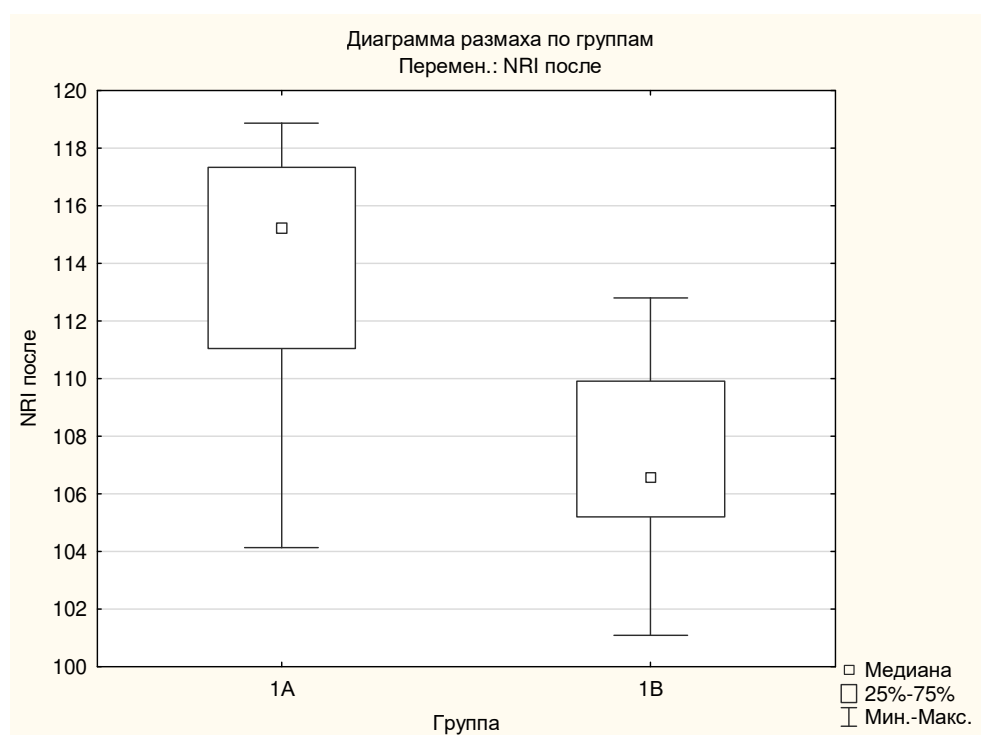


Рисунок 31 – Показатель NRI в подгруппах после лечения

Таким образом, назначение в 1А подгруппе дополнительно к стандартной терапии ВМК и протеинов, пробиотических лактобактерий и витамина D<sub>3</sub>, показало значимое статистическое отличие с подгруппой 1В после лечения, что подтверждает необходимость комплексной терапии рецидивирующего БВ.

#### **4.8 Лечение бактериального вагиноза в переходный период в менопаузу**

Важным периодом в жизни женщины является переход в менопаузу, который делят на ранний и поздний. Ранний период, как правило, связан с поздним репродуктивным возрастом и не имеет временных границ. В соответствии со STRAW+10 ранняя стадия перехода в менопаузу характеризуется различными по продолжительности менструальными циклами (МЦ)  $\geq 7$  дней, но периоды аменореи не достигают 60 дней. Практически все изменения, происходящие с женщиной в этом возрасте, связаны со снижением гормональной функции яичников [132]. Из 36 пациенток, обратившихся на прием с жалобами на зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареунию и дизурию, у 11 (30,6 %) был в результате обследования (уровень ФСГ ниже 25,0 мМе/мл; pH ВО был  $5,1 \pm 0,21$  (Ме = 5,0); ИСЭВ составил  $71,3 \pm 1,9$  % (Ме = 72,6); ИВЗ  $24,0 \pm 0,13$  (Ме = 24,0)) поставлен диагноз БВ. Диагноз подтвержден критериями Амсея: у всех 11 пациенток был повышен pH ВЖ ( $5,1 \pm 0,21$ ), в мазке были обнаружены «ключевые клетки», пациентки предъявляли жалобы на выделения, которые при осмотре имели желтовато-зеленый или серый цвет, беспокоил специфический «рыбный» запах. Нами были ранее опубликованы данные об изменении микробиоты влагалища в период перехода в менопаузу [6], что послужило одним из оснований проведения данного исследования. Пациентки были обследованы в соответствии с объемом, необходимым, согласно проводимой диспансеризации,

в возрасте старше 40 лет (возраст пациенток составил  $44,72 \pm 1,18$ ): маммография на 5-10 день менструального цикла, кольпоскопия и был проведен PАП-тест.

Нами изучен состав микробиоты влагалища у пациенток раннего перехода в менопаузу (таблица 28).

Таблица 28 – Исходные показатели микробиоты влагалища у пациенток в раннем переходе к менопаузе

Показатель	Группа исследования (n = 11)		
	M $\pm$ m	Me	[25 %;75 %]
<i>ДНК Bacteria</i>	$1,28 \times 10^8 \pm 4,1 \times 10^8$	$1,2 \times 10^7$	$[5,9 \times 10^6; 2,23 \times 10^8]$
<i>Lactobacillus spp.</i>	$1,9 \times 10^4 \pm 5,17 \times 10^4$	$0,17 \times 10^3$	$[0,17 \times 10^3; 2,58 \times 10^4]$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$1,2 \times 10^9 \pm 3,07 \times 10^8$	$6,8 \times 10^6$	$[0,112 \times 10^3; 1,7 \times 10^7]$
<i>Atopobium (Fannyhessea) vaginae</i>	$2,85 \times 10^5 \pm 11,6 \times 10^5$	$1,18 \times 10^5$	$[0,95 \times 10^4; 2,11 \times 10^6]$

Нами выявлено повышение уровня *Gardnerella vaginalis*  $\times 10^9$  КОЕ, которая, как известно, является этиологической причиной развития БВ, что сочетается с низким содержанием лактобактерий  $\times 10^4$  КОЕ. Выявлено повышение уровня *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*  $\times 10^5$  КОЕ, который способствует также развитию БВ. Согласно имеющимся жалоб (пациентки предъявляли жалобы на выделения, которые при осмотре имели желтовато-зеленый или серый цвет, беспокоил специфический «рыбный» запах), наличие «ключевых» клеток, а также рН ВЖ выше 4,5 при уровне ФСГ ниже 25,0 мМЕ/мл, нормальных показателях ИСЭВ ( $71,3 \pm 1,9$  %) и ИВЗ ( $24,0 \pm 0,13$ ), пациенткам поставлен диагноз БВ в раннем переходе в менопаузу. Также всех пациенток беспокоили невыраженные дизурические расстройства и диспареуния, что, по-видимому, связано с началом возрастных изменений. Назначена была стандартная терапия БВ, с дополнительным приёмом ВМК, протеинов и с последующей локальной терапией 0,03 мг эстриола в сочетании с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ), а также пробиотические лактобактерии и витамин D<sub>3</sub> по показаниям.

После окончания курса терапии рН ВЖ стал  $4,34 \pm 0,31$ ; ИСЭВ составил  $81,1 \pm 1,6 \%$ ; ИВЗ  $24,8 \pm 0,01$ . Между всеми показателями имелись статистически значимые отличия ( $p < 0,001$ ).

Также отмечены положительные тенденции в исследовании микробиоты влагалища методом Фемофлор16 (таблица 29).

Таблица 29 – Исходные показатели микробиоты влагалища у пациенток в раннем переходе в менопаузу

Показатели	Клиническая группа, n = 11 M ± m, Me, [25 %;75 %]		p
	До лечения	После лечения	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$1,2 \times 10^9 \pm 3,07 \times 10^8$	$0,02 \times 10^2 \pm 0,03 \times 10^2$	0,024
<i>Atopobium (Fannyhessea) vaginae</i>	$2,85 \times 10^5 \pm 11,6 \times 10^5$	–	< 0,001
ДНК Bacteria	$1,28 \times 10^8 \pm 4,1 \times 10^8$	$49,72 \times 10^7 \pm 11,86 \times 10^7$	< 0,001
<i>Lactobacillus spp.</i>	$1,9 \times 10^4 \pm 5,17 \times 10^4$	$37,2 \times 10^8 \pm 12,88 \times 10^8$	< 0,001

Как мы видим из таблицы 29, после комплексной терапии БВ у пациенток раннего перехода в менопаузу, вовсе не определялся *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*, а уровень *Gardnerella vaginalis* снизился с  $\times 10^9$  до  $10^2$  КОЕ. При этом уровень лактобактерий значимо повысился с  $1,9 \times 10^4 \pm 5,17 \times 10^4$  КОЕ до  $37,2 \times 10^8 \pm 12,88 \times 10^8$  КОЕ ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в раннем переходе в менопаузу, к разработанной нами комплексной терапии, включающей стандартную терапию, а также прием ВМК и протеинов, пробиотических лактобактерий и витамина D<sub>3</sub> (при его дефиците и показателях менее 30 нг/мл), необходимо дополнительно назначать комбинированный препарат эстриола (0,03 мг) с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ) по 1 таблетке интравагинально в течение 12 дней с переходом на поддерживающую терапию по 1 таблетке два раза в неделю.

Учитывая возраст пациенток с рецидивирующим БВ  $34,98 \pm 4,67$  года при Me = 35,0 лет и квартили Q<sub>1</sub> = 32,0 года и Q<sub>3</sub> = 39,0 лет, мы рекомендуем этим пациенткам рекомендовать интравагинально комбинированный препарат

эстриола (0,03 мг) с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ) по 1 таблетке в течение 6 дней.

Проведенные исследования позволили нам создать дифференцированный алгоритм лечения пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим БВ с учетом также стадий репродуктивного старения (рисунок 32).

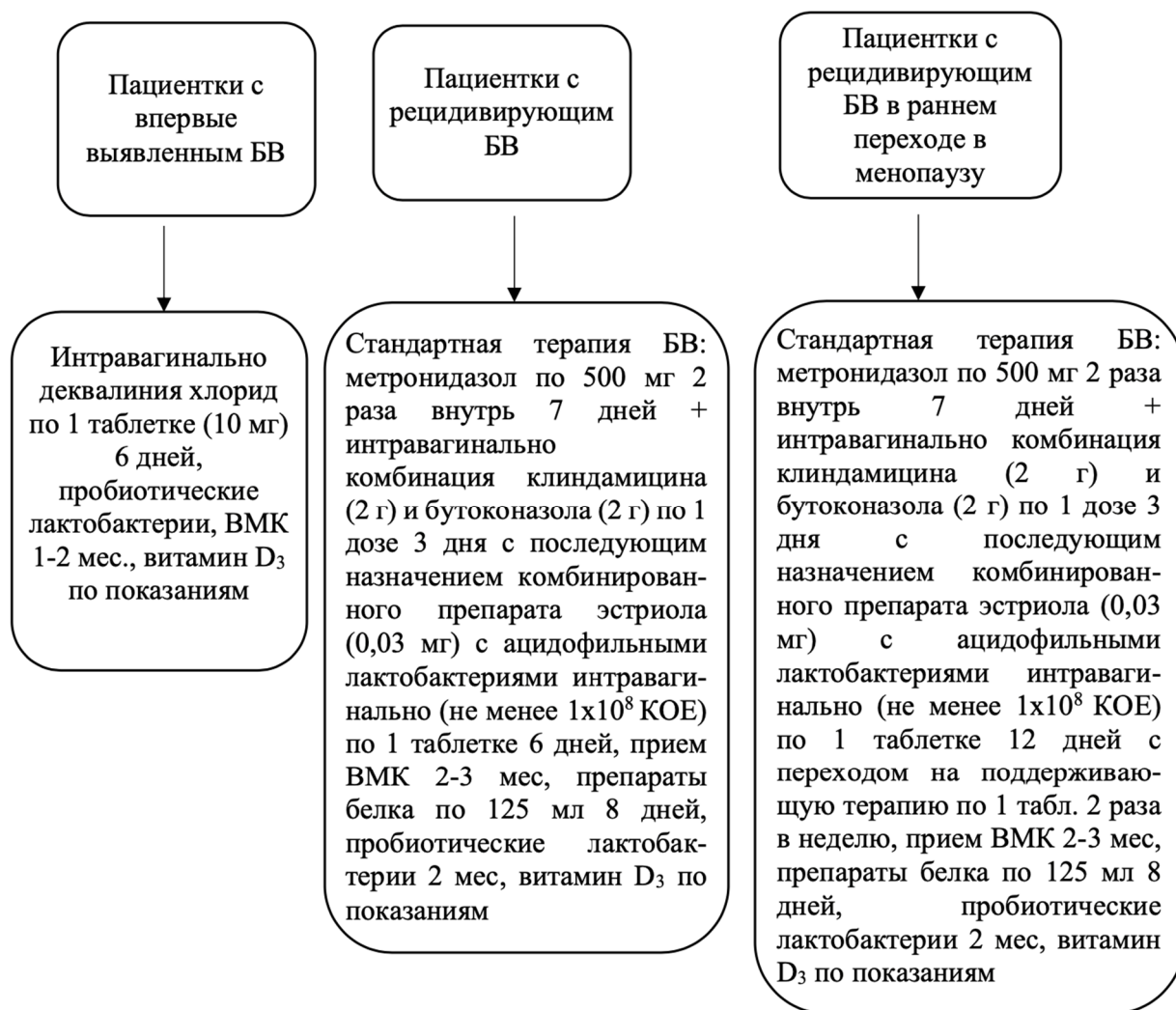


Рисунок 32 – Алгоритм дифференцированного выбора терапии бактериального вагиноза

Внедрение алгоритма было оценено в течение 6–12 месяцев после окончания терапии: в I группе (впервые выявленный БВ) на фоне проведения курсов витаминно-минеральных комплексов в течение 2-х месяцев один раз в полгода, рецидивы за этот период отсутствовали. В 1 группе с рецидивирующим БВ в течение 6 месяцев после комплексного лечения был рецидив у 6,3 % и в подгруппе со стандартной терапией у 33,3 %. При

наблюдении в течение 12 месяцев только в группе со стандартной терапией был отмечен один рецидив дополнительно, что в общем в группе со стандартной терапией составило 36,7 %. Среди пациенток с рецидивирующим БВ в период раннего перехода в менопаузу на фоне интравагинальной терапии комбинированным препаратом эстриола (0,03 мг) с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ) в поддерживающей дозе, ВМК и пробиотическими лактобактериями, рецидивы отсутствовали в течение 6–12 месяцев.

Таким образом, внедрение комплексной терапии БВ способствует предотвращению рецидивов при его первом эпизоде и при рецидивирующем баквагинозе, в основе которой лежит дифференцированный подход, основанный на устранении дефицитов микроэлементов и витаминов и коррекции нутритивного статуса, что привело к отсутствию рецидивов при первом эпизоде БВ в течение года и снижению числа рецидивов через 6 месяцев в 3,7 раза и через 12 месяцев в 4,8 раза при рецидивирующем БВ. Снижению числа рецидивов и повышению качества жизни у пациенток перименопаузального периода способствует пролонгированная терапия комбинированным препаратом эстриола (0,03 мг) с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ).

**ГЛАВА 5.****ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Проведенное исследование показало необходимость дифференцированного подхода к лечению БВ, что обусловлено тяжестью патологического процесса и влиянием на его развитие частоты рецидивов и возраста. Важным фактором в его развитии являются показатели уровня витаминов и микроэлементов, общего белка крови у обследуемых пациенток. Необходимо проводить оценку состояния ЖКТ для своевременного назначения пробиотических лактобактерий, а также проводить анализ потребляемых продуктов питания, что позволит выбрать оптимальную дополнительную стратегию по ведению пациенток с БВ.

Выявление различий между пациентками с впервые возникшим и рецидивирующим БВ показало, что имеется статистически значимая разница в возрасте опрашиваемых: в А группе возраст составил  $27,06 \pm 3,6$  лет, и в В группе –  $34,98 \pm 4,67$  года ( $p < 0,001$ ), что характеризует группу с рецидивирующим БВ как более возрастную, демонстрирующую склонность к рецидивированию процесса. Не обнаружено особых отличий в функционировании репродуктивной системы при впервые диагностированном и рецидивирующем БВ. Необходимо отметить, что характеристики МЦ отличались только в количестве теряемой крови во время менструации: в А группе обильная менструация была у 10,64 % и в В группе у 32,26 % ( $p = 0,006$ ); болезненные менструации были соответственно у 23,4 % и 32,26 % без статистической разницы ( $p = 0,307$ ).

При этом выявлена статистически значимая разница между группами в частоте патологии ССС: значимо чаще она была в группе В (22,58 %) в отличие от группы А (6,38 %),  $p = 0,016$ . Частота заболеваний ЖКТ, ИМВП, кожи, дыхательной системы и ДДМЖ была сравнима. Однако в группе В все показатели были выше, хоть и без статистической разницы. Полученные нами данные совпадают с литературными [52], которые отметили отягощенный по экстрагенитальной патологии анамнез у пациенток с рецидивирующим БВ.

Что касается гинекологической патологии, то в группе с рецидивирующим БВ статистически значимо чаще были в анамнезе ВЗОМТ: в группе А у 17,02 % и в группе В у 37,1 % ( $p = 0,019$ ); вагиниты соответственно у 2,13 % и 17,74 % ( $p = 0,005$ ) и цервициты соответственно у 6,38 % и 22,58 % ( $p = 0,016$ ), что также показано в работе Чеботаревой Ю.Ю. [52]. Ну и конечно же у пациенток группы В в 100 % в анамнезе был БВ в отличие от пациенток группы А [21], при этом отмечалась более выраженная клиническая симптоматика: у пациенток с рецидивирующим БВ у 100 % были выделения средней и тяжелой степени тяжести, зуд также средней и тяжелой степени, дискомфорт у всех средней степени, а также диспареуния в основном средней степени тяжести (96,8 %), что также согласуется с данными научной литературы [1, 15, 52].

Анализ анамнеза и жалоб сравниваемых проспективных групп с рецидивами БВ и здоровых, показал, что они отличаются по числу половых партнеров ( $p < 0,001$ ), которых было больше при рецидивирующем БВ, они же чаще обращались к врачу с жалобами разного характера (жжение, зуд, выделения, дискомфорт и др.) при смене полового партнера ( $p < 0,001$ ), чаще посещению врача предшествовал прием антибиотиков ( $p < 0,001$ ), чаще испытывали стресс ( $p < 0,001$ ), переохлаждение ( $p < 0,001$ ), также чаще были заболевания щитовидной железы ( $p = 0,006$ ), а также избыточная масса тела и ожирение ( $p = 0,021$ ), ВЗОМТ ( $p = 0,002$ ), цервициты и вагиниты ( $p = 0,001$ ).

Анализ продуктовой корзины наших обследуемых был следующим: статистически значимо чаще при рецидивирующем БВ (группа В) употребляли СГН: 67,74 % против 36,17 % в группе с впервые диагностированным БВ (группа А) ( $p = 0,001$ ). Мясо чаще употребляли пациентки с впервые выявленным БВ (76,6 %), чем при рецидивирующем БВ (51,61 %),  $p = 0,007$ . Рыбу, наоборот, чаще употребляли в пищу пациентки с рецидивами БВ (группа В) в отличие от пациенток с впервые диагностированным БВ (группа А) соответственно 75,81 % и 55,32 % ( $p = 0,024$ ). Нами выявлена значимая статистическая разница в употреблении ЛУУ: пациентки с впервые

установленным диагнозом БВ употребляли их в 65,96 % и при рецидивирующем в 91,94 % ( $p = 0,001$ ). Молочные продукты чаще употребляли в пищу пациентки группы А (82,98 %) в сравнении с группой В (48,39 %),  $p < 0,001$ . Аналогичная ситуация была выявлена и с яйцами: в группе А яйца входили в рацион у 85,11 % пациенток и в группе В – у 43,55 % ( $p < 0,001$ ); с ягодами соответственно 82,98 % и 46,77 % ( $p < 0,001$ ). А орехи чаще использовали пациентки группы В – 25,81 % против 10,64 % пациенток в группе А ( $p = 0,041$ ). Статистически значимо чаще пациентки группы А ели каши (72,34 %) против 43,55 % в группе В ( $p = 0,002$ ), консервы чаще употребляли в пищу пациентки из группы В (58,06 %) против 14,89 % в группе А ( $p < 0,001$ ). Сравнение продуктовой корзины пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим БВ и здоровых женщин выявило отсутствие статистической разницы только при приеме фруктов ( $p = 0,158$ ). По всем остальным позициям была статистически значимая разница. При отсутствии разницы между пациентками с впервые выявленным и рецидивирующим БВ в приеме ВМК ( $p = 0,055$ ), между больными и здоровыми женщинами имелась в использовании витаминно-минеральных комплексов значимая разница ( $p < 0,001$ ). Таким образом, пациентки с рецидивирующим БВ не получали в достаточном количестве железо, селен, медь, молибден и др. микроэлементы, а также витамины группы В, С и А, которые содержатся в определенных продуктах. Несколько лучше была картина среди пациенток с впервые выявленным БВ, но при этом частота использования «полезных» продуктов была ниже в сравнении со здоровыми. При этом в обеих группах было низким потребление ВМК: в группе А – 21,28 % и в группе В – 8,06 % без статистической разницы между группами ( $p = 0,055$ ). Можно сделать промежуточный вывод: обе группы характеризуются сниженным потреблением животного и растительного белка, с более выраженным снижением в группе В, что позволяет нам предположить влияние витаминов и микроэлементов на развитие БВ и частоту его рецидивов. В доступной литературе нам не встретился анализ пищевого рациона у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим БВ.

Для пациенток с впервые возникшим БВ характерен следующий «портрет»: это раннее начало половой жизни (до 18 лет) у 28,3 %, число половых партнеров составляет  $4,32 \pm 4,11$  человека, для 13,33 % пациенток была характерна частая смена половых партнеров, а также имелись пролиферативные гинекологические заболевания: чаще диагностировали генитальный эндометриоз (у 35,0 %) и эндокринопатии (у 8,33 %), что несомненно способствует на фоне гормональных нарушений изменению влагалищной микробиоты. Низким было и использование гормональной контрацепции (8,3 %), что влияет на состояние влагалищного биотопа [255]. Оказалось, что у 91,67 % нарушение вагинального здоровья напрямую связано со стрессом, а у половины (50,0 %) с переохлаждением, что является неблагоприятным фоном для развития БВ. Впервые возникший БВ ассоциируется с жалобами легкой и средней степени тяжести на выделения, зуд, дискомфорт и диспареунию. Причем, если выделения и дискомфорт были у всех пациенток с впервые возникшим БВ, то не было зуда у 26,7 % и отсутствовала диспареуния у 3,3 %. При этом влагалищная микробиота характеризовалась наличием у 50,0 % грибов рода *Candida*, у 100,0 % – «ключевых клеток», а у 50,0 % флора была кокковой и у 50,0 % присутствовали палочки. Назначение (после забора материала на исследование) деквалиния хлорида уже на 4 день лечения привело к тому, что жалобы у пациенток практически исчезли на выделения и зуд, дискомфорт был только легкой степени у 3,3 % и диспареуния также легкой степени у 6,7 %. Совместная оценка лечения пациентами и врачом-исследователем показала, что через 6 дней от начала терапии 98,3 % оценили лечение как «выраженное улучшение» и только 1,7 % – как «умеренное улучшение». Через 1 месяц после окончания терапии – 100 % врачей и пациентов оценили лечение как «выраженное улучшение». Полученные результаты получили подтверждение в отсутствии жалоб и рецидивов в течение 6 месяцев и при последующем наблюдении до 12 месяцев, а также данными кольпоскопии и проведенным кластерным анализом, который показал достоверную кластерную структуру

пациенток до и после лечения, показавший её эффективность у пациенток с впервые возникшим БВ.

Проведенное сравнение между пациентками с рецидивирующим БВ (1 группа,  $n = 62$ , которая была разделена на 1А ( $n = 32$ ) и 1В ( $n = 30$ ) подгруппы методом случайной выборки) и здоровыми пациентками (2 группа,  $n = 30$ ), обратившимися на профилактический осмотр, показало отсутствие разницы в возрасте ( $p = 1,0$ ), возрасте менархе, не обнаружено различий в характеристиках МЦ. При анализе репродуктивного анамнеза было выявлено, что число прервавшихся беременностей было выше среди пациенток 1 группы – 54,8 % против 13,3 % во 2 группе ( $p = 0,016$ ). Чаше в 1 группе была эндокринная патология (заболевания щитовидной железы, избыточная масса тела и ожирение): у 77,4 % против 16,7 % во 2 группе ( $p = 0,001$ ). Различались группы и по частоте воспалительных заболеваний гениталий: ВЗОМТ в 1 группе были у 51,6 % и во 2 группе у 10,0 % ( $p = 0,003$ ), цервициты и вагиниты соответственно у 61,3 % и у 13,3 % ( $p = 0,014$ ) и ИППП у 19,4 % и у 10,0 % ( $p = 0,051$ ) соответственно, на что частично указали и другие авторы [15, 52].

Если начало половой жизни было между двумя группами сравнимо ( $17,73 \pm 1,87$  и  $18,23 \pm 1,24$  лет), то число половых партнеров значительно отличалось, составив в 1 группе  $6,1 \pm 1,8$  человек и во 2 группе  $1,3 \pm 0,5$  человека ( $p = 0,043$ ). Только у пациенток 1 группы были характерные жалобы на появление дискомфорта при смене полового партнера – у 38,7 % ( $p = 0,004$ ). Также только в 1 группе были указания на предшествующий прием антибиотиков (41,9 %),  $p = 0,013$ ; стресс (74,2 %),  $p = 0,002$  и переохлаждение (48,4 %),  $p = 0,012$ .

Клинические жалобы были, естественно, только в 1 группе: влагалищные выделения, зуд (тяжелой степени у 71,0 % и средней у 29,0 %) и дискомфорт (средней степени) были у 100 %, диспареуния средней степени выраженности у 96,8 % и легкой степени у 3,2 %.

Перед началом терапии в обеих группах проведено лабораторное обследование, которое показало, что статистически значимые отличия между

группами выявлены в уровне глюкозы ( $p < 0,001$ ), которая была выше в 1 группе, что можно ассоциировать с возможностью развития вульвовагинального кандидоза на фоне уже имеющейся скомпрометированной влагалищной микробиоты; в уровне общего белка сыворотки крови ( $p = 0,001$ ), который был значимо выше во 2 группе (здоровые пациентки) в отличие от показателя в 1 группе, который был к тому же у 43,8 % пациенток ниже нормальных значений. Известно, что именно белок крови (альбумин) способствует транспорту питательных веществ в организме, в том числе витаминов и микроэлементов, нейтрализации патогенов, поддержанию нормального уровня железа в крови и др., а также осуществляет неспецифическую транспортную функцию гормонов крови совместно с эритроцитами и специфической транспортной системой – глобулинами, связывающими половые стероиды (ГСПС). Гормональный фон между группами не отличался.

При определении уровня витаминов и микроэлементов, выбор которых был обусловлен анализом пищевого поведения пациенток 1 группы, картина была следующей: между подгруппой 1А (рецидивирующий БВ) и 2 группой (здоровые) выявлена статистически значимая разница в уровне витамина  $B_9$  ( $p < 0,001$ ), при этом показатели во 2 группе соответствовали референсным значениям, а в 1 группе у 12,5 % витамин  $B_9$  был ниже нормы и у 37,5 % на нижней границе, как и уровень железа ( $p < 0,001$ ), который в 1 группе у 18,8 % был ниже референсных значений. Определена существенная разница в уровне ферритина ( $p = 0,01$ ), который был ниже в 1 группе, что в свою очередь связано с показателями железа. Также обнаружены различия в содержании общего кальция ( $p = 0,02$ ), который в 1 группе у 62,5 % пациенток был ниже нормальных значений и уровня меди ( $p = 0,016$ ), которая у 6,3 % была ниже и у 50,0 % на нижних границах нормы. И хотя между группами отсутствует значимая разница в уровне витамина  $D_3$  ( $p = 0,541$ ), в 1 группе у 50,0 % его показатели были ниже нормы в отличии от 2 группы, где только у 3,3 % показатель был ниже 30 нг/мл ( $p = 0,002$ ). Фосфор ниже нормы был только

среди пациенток 1 группы (у 6,3 %). Имеется прямая связь между потреблением в пищу продуктов, что показано ранее, и содержанием витаминов и микроэлементов в крови. Таким образом, среди пациенток с рецидивирующим БВ выявлен дефицит витамина В<sub>9</sub>, железа, ферритина, общего кальция и меди. При этом у более половины пациенток с рецидивом БВ выявлен дефицит витамина D<sub>3</sub>. А сопутствующий этим изменениям дефицит общего белка крови, усугублял эти нарушения. В доступной литературе имеются данные о роли белка в питании [13, 52], однако информация о влиянии его дефицита на развитие БВ в научной литературе отсутствует.

Учитывая важность дефицита белков крови, нами исследован уровень альбумина (N = 35-50 г/л), который не отличался между 1А и 1В подгруппами (p = 0,5), а при сравнении со здоровыми женщинами был значимо ниже у пациенток с рецидивирующим БВ (p = 0,01). Проведенный расчет индекса нутритивного риска показал, что между 1 и 2 группами имеется статистически значимая разница (p = 0,011). Хотя расчет и показал отсутствие нутритивной недостаточности во всех группах, значимое его отличие у пациенток с рецидивами БВ характеризует развитие целого ряда ситуаций, которые на фоне дефицита белка, будут способствовать повышению воспалительных реакций на фоне нарушения иммунологических механизмов защиты, характерных для дефицита общего белка крови [14].

Проведенный на фоне белкового дефицита, а также снижения уровня ряда витаминов и микроэлементов, анализ состава микробиоты показал, что в 1 группе у 67,7 % был аэробный дисбиоз: в 1А подгруппе у 62,5 % и в 1В подгруппе у 73,3 %. Условный нормоценоз диагностирован у 12,9 % в 1 группе: соответственно в подгруппах у 18,8 % и 6,7 %. При этом во 2 группе у 96,7 % был нормоценоз и у 3,3 % условный нормоценоз. Таким образом прослеживается связь нарушений микробиоты влагалища и дефицита витаминов и микроэлементов, о чем указывали некоторые исследователи, касаясь роли витаминов [29, 48].

Все выше сказанное полностью подтвердилось результатами анализов: в процессе терапии статистически значимо (p < 0,001) снизились, по сравнению с

исходными, конечные показатели *ДНК Bacteria*, что происходило параллельно росту уровня *Lactobacillus spp.* Уровень *Lactobacillus spp.* статистически значимо отличался от исходного как через 6 дней после лечения ( $p < 0,001$ ), так и при сравнении показателей, полученных через 6 дней и через 1 месяц ( $p < 0,001$ ), а также между исходными показателями уровня *Lactobacillus spp.* и через 1 месяц после лечения ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что уже через 6 дней от начала лечения деквалиния хлоридом и через месяц после лечения отсутствовали *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* (анаэроб) и *Gardnerella vaginalis*. Выявленные изменения подтверждены результатами кольпоскопии (Глава 4.1), которая была проведена в динамике и показала клиническое выздоровление. Положительный эффект проведенной терапии деквалиния хлоридом в течение 6 дней по 1 таблетке интравагинально, подтвержден математическим анализом (рисунок 19): получили достоверную кластерную структуру, которая подтвердила правильность выбранной лечебной тактики при впервые выявленном БВ, что показано в наших работах [20, 21] и в научных исследованиях других авторов [64, 107].

При сравнении между 1 (рецидив БВ) и 2 (здоровые) группами результатов исследования Фемофлор 16 нами не выявлено статистической разницы в уровне лактобактерий, но при этом более низкие показатели были в 1 группе. Среди пациенток 1 группы с рецидивами БВ, уровень *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* составил  $10^5$  КОЕ и *Gardnerella vaginalis*  $10^7$  КОЕ, а сочетание *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.*  $10^5$  КОЕ, что характеризует развитие дисбиотического процесса у этих пациенток.

Вполне вероятно, что относительно повышенный в 1 группе уровень глюкозы, а также дефицит общего белка крови и витаминов с микроэлементами, поддерживают рецидивирующее течение БВ.

Полученные данные легли в основу подбора терапии, которая учитывала все выявленные изменения и имела дифференцированный подход [21, 44].

Проанализировав полученные результаты, в том числе и выявленный дефицит общего белка, особенно альбуминов, а также витаминов и

микроэлементов, на фоне имеющейся дисфункции со стороны ЖКТ, нами разработана дифференцированная терапия лечения БВ в зависимости от времени его возникновения и частоты рецидивов, а также с учетом возрастных изменений влагалищной микробиоты в позднем репродуктивном периоде и в раннем периоде перехода в менопаузу.

Проведенный факторный анализ показал, что для пациенток с БВ имеется высокая корреляция заболевания с наиболее важными витаминами: витамин А ( $r = 0,88$ ), витамин D<sub>3</sub> ( $r = -0,89$ ), витамины B<sub>12</sub> ( $r = 0,86$ ) и B<sub>9</sub> ( $r = -0,80$ ). Высокая степень корреляции обнаружена у пациенток с рецидивами БВ и показателями общего белка крови ( $r = 0,88$ ), ферритина ( $r = 0,86$ ), магния ( $r = 0,83$ ), цинка ( $r = 0,90$ ), хрома ( $r = 0,75$ ), меди ( $r = 0,87$ ), марганца ( $r = 0,80$ ), фосфора ( $r = 0,77$ ). В связи с чем необходимо включать в комплексное лечение пациенток с БВ ВМК, которые содержат выше названные витамины и микроэлементы для восполнения их дефицита и профилактики рецидивов нутриентной недостаточности, что способствует профилактике рецидивов за счет повышения защитных свойств организма в целом.

Терапия пациенток с рецидивирующим БВ состояла из стандартного назначения препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями: метронидазол по 500 мг 2 раза в течение 7 дней и параллельно интравагинально комбинация клиндамицина (2 г) и бутоконазола (2 г) по одной дозе 3 дня. В подгруппе 1А к стандартной терапии БВ был добавлен витаминно-минеральный комплекс в течение 2-3 месяцев, который содержал витамины и микроэлементы, которые в недостаточном количестве были у больных по сравнению со здоровыми женщинами. Также назначали белковое питание в течение 8 дней, пробиотические лактобактерии (*L. casei* DG) в течение 2 месяцев, а также витамин D<sub>3</sub> при его недостаточном количестве и дефиците.

Предлагаемая терапия в подгруппах 1А и 1В показала, что, если до начала лечения аэробный дисбиоз был у 62,5 % пациенток в 1А подгруппе и у 73,3 % в 1В подгруппы, после окончания лечения нормоценоз был соответственно у 81,3 % и у 86,7 %. Клинические проявления дисбиоза

полностью были купированы после комбинированного лечения в 1А подгруппе, а в 1В подгруппе остались у 13,3 %.

По результатам проведенного исследования Фемофлор 16 получили следующие результаты: в 1А подгруппе несмотря на отсутствие отличий в уровне лактобактерий, отмечено повышение числа их КОЕ. При этом уровни *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* и *Gardnerella vaginalis* если до лечения и были повышены, то после оба патогена находились в пределах нормальных значений, а *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* отсутствовали после курса терапии. В подгруппе 1В КОЕ *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* уменьшился не значительно (с  $10^5$  КОЕ до  $10^4$ ), а уровень *Gardnerella vaginalis* остался на одних и тех же цифрах ( $10^7$  КОЕ). В 1А подгруппе в процессе комплексной терапии, статистически значимо снизилось количество глюкозы ( $p = 0,002$ ), что положительно повлияло на углеводный обмен. Наиболее показательным явилось статистически значимое повышение уровня общего белка крови ( $p = 0,001$ ): у пациенток с рецидивами БВ были минимальные его показатели 59,0 г/л при максимальных 77,2 г/л и  $Me = 67,85$  г/л. После терапии БВ с параллельным назначением протеинов, показатели составили в среднем  $Me = 72,47$  г/л, при минимальном уровне общего белка 64,6 г/л и максимальном 79,0 г/л.

Нами отмечено, что комплексная терапия позитивно повлияла на липидный обмен: статистически значимо снизился уровень холестерина ( $p = 0,001$ ), триглицеридов ( $p = 0,011$ ), повысился уровень ЛПВП ( $p = 0,02$ ), что важно для состояния ССС и гормонального фона.

На фоне комплексной терапии, статистически значимо в 1А подгруппе увеличился уровень фолиевой кислоты (витамин В<sub>9</sub>),  $p < 0,001$ , что привело к значимому снижению гомоцистеина ( $p = 0,001$ ), имеются исследования, которые рассматривают дефицит фолиевой кислоты как фактор риска активности БВ [176]. Таким образом, повышение уровня фолатов благоприятно влияет на клинические проявления БВ. Также отмечено в 1А подгруппе увеличение уровня Fe ( $p = 0,044$ ) и ферритина ( $p = 0,001$ ). Дефицит Fe может привести к развитию дисбиоза и за счет низкого его содержания способствовать

развитию гипоксического синдрома и нарушению связи с «типами состояния сообщества» [30, 114].

Витамина D<sub>3</sub> также статистически значимо повысился ( $p = 0,001$ ), а его влияние на БВ до настоящего времени вызывает споры [68]. Статистически значимое повышение витамина А ( $p < 0,001$ ) необходимо учесть при изучении патогенеза развития БВ [165, 179].

Статистически значимо увеличилось количество цинка ( $p = 0,002$ ), что позитивно влияет на активность условно патогенной флоры (УПФ) [146].

Отмечено также значимое повышение общего кальция ( $p = 0,002$ ), магния ( $p = 0,013$ ), селена ( $p < 0,001$ ). В научной литературе имеются данные о том, что достаточный уровень лактобактерий в микробиоте влагалища обусловлен нормальным уровнем кальция, магния, цинка, селена и железа, что снижает риски рецидивирующих процессов [41].

Повышение уровня хрома ( $p = 0,001$ ) контролирует аппетит и нормализует уровень глюкозы, которая также значимо снизилась на фоне терапии в 1А подгруппе ( $p = 0,002$ ), селен (показатели которого улучшились при  $p < 0,001$ ) способствует лучшему усвоению Fe, а марганец, как активный метаболит (уровень которого статистически значимо повысился при  $p < 0,001$ ), вместе со всеми другими микроэлементами, поддерживает физиологические функции организма и способствует росту пробиотических микроорганизмов, в том числе и селен-содержащих [53].

Отметив позитивную роль витаминов и микроэлементов при БВ, нами проведена оценка влияния разработанной комплексной терапии на микробиоту влагалища при рецидивирующем БВ.

Мы провели определение лактобактерий до начала терапии в 1 и 2 группах, оказалось что между группами имеется статистически значимая разница в числе пациенток с *L. crispatus* ( $p < 0,001$ ), которое было значительно ниже исходно в 1 группе. Также выявлены статистически значимые отличия в числе пациенток с *L. gasseri* ( $p = 0,027$ ), которые, как известно, продуцируют молочную кислоту. Однако, если во влагалищной микробиоте преобладают

*L. gasseri* и *L. jensenii*, то среда будет менее кислая, чем при доминировании *L. crispatus* [164], что и характерно для пациенток 1 группы, по сравнению со 2 группой, в которой доминировали *L. crispatus* (у 93,3 %).

Таким образом, перед проведением терапии в 1 группе ТМС был III типа (превалировали *L. iners* у 48,4 % пациенток) и во 2 группе ТМС был I типа (выше было число пациенток с *L. crispatus* (93,3 %)).

Через 6 месяцев после начала терапии, нами проведено повторное исследование уровня лактобактерий в подгруппах 1А и 1В, отличающихся объемом проведенной терапии: в 1А подгруппе ТМС стал I типа и в 1В подгруппе остался ТМС III типа. При этом в 1А подгруппе на фоне дифференцированного подхода к проводимой терапии, статистически значимо по сравнению с 1В подгруппой увеличилось число пациенток с *L. crispatus* ( $p = 0,002$ ). Улучшился состав микробиоты влагалища в 1А подгруппе и за счет статистически значимого снижения числа пациенток с *L. iners* ( $p = 0,006$ ). Через 6 месяцев (на момент повторного определения типов ТМС), частота рецидива в 1В подгруппе составила 33,3 % и в 1А подгруппе 6,3 %.

Таким образом, разработанная программа терапии для пациенток с рецидивирующим БВ в 5,3 раза повышает эффективность терапии при анализе через 6 месяцев. Продолженное наблюдение за пациентками в течение 12 месяцев показало, что при стандартной терапии число пациенток с рецидивами БВ составило 36,7 % пациенток, что выше, чем в 1А подгруппе в 5,8 раза при отсутствии в последней рецидивов.

В связи со статистически значимым отличием исходно между 1 и 2 группами уровня общего белка крови ( $p = 0,001$ ), нами также был оценен уровень альбуминов в динамике после курса проведенной терапии. Статистически значимая разница была после лечения выявлена между 1В подгруппой и 2 группой ( $p = 0,011$ ), а также между 1А и 1В подгруппами ( $p = 0,011$ ) в уровне альбумина. Между 1А подгруппой и 2 группой отличий в уровне альбумина после лечения не выявлено ( $p = 0,504$ ). Анализ индекса нутритивного риска выявил после терапии статистически значимую разницу

между 1В подгруппой и 2 группой ( $p = 0,011$ ) и между 1А и 1В подгруппами ( $p = 0,011$ ). Между 1А подгруппой и 2 группой отличий в уровне индекса нутритивного риска не выявлено ( $p = 0,504$ ).

Таким образом, при наличии рецидивирующего БВ целесообразно назначать комплексную терапию, включающую не только стандартное лечение БВ, но и использовать ВМК, витамин D<sub>3</sub>, пробиотические лактобактерии и белковые препараты, а также при рецидивирующем БВ препараты лактобактерий в сочетании с эстриолом (особенно в позднем репродуктивном периоде).

Несомненно, что в возрасте поздней репродукции пациентка и врач встречаются с проявлениями дисбиоза влагалища, который протекает параллельно с возрастными гормональными изменениями и могут соответствовать раннему переходу в менопаузу согласно STRAW (STRAW) – (Stages of Reproductive Aging Workshop) – схема, которая была предложена для определения гормональных и клинических изменений перименопаузального периода [220]. Из числа обратившихся на прием с жалобами на зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареунию и дизурию, у 30,6 % уровень ФСГ был ниже 25,0 мМе/мл; pH ВЖ =  $5,1 \pm 0,21$  (Ме = 5,0); ИСЭВ составил  $71,3 \pm 1,9$  % (Ме = 72,6); ИВЗ  $24,0 \pm 0,13$  (Ме = 24,0). Поставлен диагноз бактериальный вагиноз, рецидив, который был подтвержден критериями Амсея: pH ВЖ =  $5,1 \pm 0,21$ , в мазке были «ключевые клетки», пациентки предъявляли жалобы на выделения, которые при осмотре имели желтовато-зеленый или серый цвет, беспокоил специфический «рыбный» запах.

Состав микробиоты у пациенток позднего репродуктивного периода/раннего перехода в менопаузу был представлен низким содержанием лактобактерий –  $1,9 \times 10^4 \pm 5,17 \times 10^4$  КОЕ; повышенным уровнем *Gardnerella vaginalis*  $\times 10^9$  КОЕ и *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*  $\times 10^5$  КОЕ. Кроме типичных жалоб, характерных для БВ, пациенток беспокоили легкой степени дизурические расстройства и диспареуния. Всем пациенткам была назначена комплексная терапия. Кроме этого, после окончания курса интравагинального

введения антибиотиков, начата локальная терапия 0,03 мг эстриола в сочетании с ацидофильными лактобактериями (не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ), которая продолжалась в течение 12 дней с последующей поддерживающей терапией два раза в неделю. После окончания курса терапии pH ВЖ стал  $4,34 \pm 0,31$ ; ИСЭВ составил  $81,1 \pm 1,6$  %; ИВЗ  $24,8 \pm 0,01$ . Между всеми показателями, при сравнении до и после лечения, имеются статистически значимые отличия ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимо улучшились показатели, характеризующие состояние влагалищной микробиоты: имеющийся до лечения *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*, не определялся после терапии ( $p < 0,001$ ), уровень *Gardnerella vaginalis* снизился с  $\times 10^9$  до  $\times 10^2$  КОЕ ( $p < 0,001$ ), а уровень лактобактерий повысился с  $1,9 \times 10^4 \pm 5,17 \times 10^4$  КОЕ до  $37,2 \times 10^8 \pm 12,88 \times 10^8$  КОЕ ( $p < 0,001$ ).

Проведенные исследования позволили нам создать дифференцированный алгоритм лечения пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим БВ в зависимости также и от стадий репродуктивного старения, что способствовало отсутствию рецидивов при лечении впервые выявленного БВ в течение 6–12 месяцев, снижению частоты обострений в группе с рецидивирующим БВ в 3,7 раза через 6 месяцев и в 4,8 раза через 12 месяцев против группы сравнения, а также привело к отсутствию рецидивов в группе раннего перехода в менопаузу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заключая проведенное исследование, можно сказать о том, что к лечению бактериального вагиноза необходимо подходить дифференцировано, в зависимости от того, впервые выявленный или рецидивирующий процесс, что обеспечивает в подавляющем проценте случаев (93,7 %) безрецидивное течение заболевания, обусловленное комплексным подходом к лечению, учитывающему также и возрастные особенности течения бактериального вагиноза у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **Выводы**:

1. При впервые выявленном БВ, в отличии от рецидивирующего, пациентки достоверно моложе ( $p < 0,001$ ), реже имеют обильные менструации ( $p = 0,006$ ), заболевания ССС ( $p = 0,016$ ), эндокринопатии ( $p = 0,001$ ), ВЗОМТ ( $p = 0,003$ ), вагиниты ( $p = 0,005$ ), цервициты ( $p = 0,016$ ), отсутствует БВ ( $p < 0,001$ ). При рецидивирующем БВ (в сравнении со здоровыми) выше число половых партнеров ( $p < 0,001$ ), чаще обращения к врачу с жалобами при смене полового партнера ( $p < 0,001$ ), предшествует прием антибиотиков ( $p < 0,001$ ), испытывают стресс ( $p < 0,001$ ), переохлаждение ( $p < 0,001$ ), чаще имеют заболевания щитовидной железы ( $p = 0,006$ ), избыточную массу тела и ожирение ( $p = 0,021$ ), ВЗОМТ ( $p = 0,002$ ), цервициты и вагиниты ( $p = 0,001$ ).

2. Пациентки с рецидивирующим БВ в 100 % предъявляли жалобы на выделения, зуд, дискомфорт и диспареунию: зуд тяжелой степени был у 64,5 %; выделения тяжелой степени у 12,9 % в отличии от пациенток с впервые выявленным БВ, у которых отсутствовали жалобы тяжелой степени. При рецидивирующем БВ pH отделяемого влагалища был достоверно выше ( $p = 0,045$ ).

3. Имеются достоверные отличия в продуктовой корзине между пациентками с впервые выявленным и рецидивирующим БВ: при рецидивирующем БВ чаще употребляли СГН ( $p = 0,001$ ), ЛУУ ( $p = 0,001$ ), консервы ( $p < 0,001$ ), рыбу ( $p = 0,024$ ), реже мясо ( $p = 0,007$ ), ягоды ( $p < 0,001$ ), яйца ( $p < 0,001$ ), молочные продукты ( $p < 0,001$ ), каши ( $p = 0,002$ ). ВМК чаще использовали пациентки с первичным БВ, без статистической разницы ( $p = 0,055$ ), что отличало обе группы от здоровых ( $p < 0,001$ ), пищевые пристрастия которых достоверно отличались от пациенток с баквагинозом ( $p < 0,001$ ) с преобладанием полезных продуктов.

4. Между пациентками с рецидивирующим БВ и здоровыми имеется достоверная разница в уровне общего белка крови ( $p = 0,001$ ), витамина В<sub>9</sub> ( $p < 0,001$ ), Fe ( $p < 0,001$ ), ферритина ( $p = 0,010$ ), общего кальция ( $p = 0,020$ ), меди ( $p = 0,016$ ). В группе с рецидивирующим БВ у 50,0 % уровень витамина D<sub>3</sub> был ниже 30,0 нг/мл. Использование комплексной терапии рецидивирующего БВ достоверно повысило общий белок крови ( $p = 0,001$ ), снизило глюкозу ( $p = 0,002$ ), холестерин ( $p = 0,001$ ), триглицериды ( $p = 0,011$ ), повысило ЛПВП ( $p = 0,02$ ), витамин В<sub>9</sub> ( $p < 0,001$ ), при снижении гомоцистеина ( $p = 0,001$ ). Достоверно увеличенные показатели Fe ( $p = 0,044$ ), ферритина ( $p = 0,001$ ), витамина D<sub>3</sub> ( $p = 0,001$ ), цинка ( $p = 0,002$ ), общего кальция ( $p = 0,002$ ), магния ( $p = 0,013$ ), селена ( $p < 0,001$ ), хрома ( $p = 0,001$ ), значимость которых подтверждена факторным анализом, повышают активность УПФ, поддерживая пробиотические организмы.

5. У пациенток с впервые выявленным БВ после монотерапии достоверно повысился уровень *Lactobacillus spp.* ( $p < 0,001$ ), отсутствовали *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*, *Gardnerella vaginalis* (при исходной концентрации  $10^7$  КОЕ), что подтверждено математическим кластерным анализом.

6. При рецидивирующем БВ на фоне комплексной терапии исходные уровни *Atopobium (Fannyhessea) vaginae* ( $10^6$  КОЕ), *Gardnerella vaginalis* ( $10^8$  КОЕ) снизились до  $10^3$  и  $10^4$  КОЕ, *Gardnerella vaginalis+Prevotellabivia+Porphyromonas*

*spp.* (до терапии  $10^5$  КОЕ) после курса терапии отсутствовали. При рецидивах БВ (1 группа) до терапии ТМС был III типа (*L. iners* у 48,4 %), у здоровых (2 группа) – I типа (*L. crispatus* у 93,3 %). Комплексная терапия в 1А подгруппе улучшила ТМС (стал I типа) на фоне достоверного увеличения числа пациенток с *L. crispatus* ( $p = 0,002$ ) и снижения с *L. iners* ( $p = 0,006$ ), в 1В подгруппе (стандартная терапия) ТМС остался III типа.

7. Эффективность комплексной терапии рецидивирующего БВ зависит от частоты повторных эпизодов и заключается в дополнении к стандартной терапии ВМК (что подтверждено факторным анализом), *L. casei* DG, витамина D<sub>3</sub>, белковых препаратов, применения локальных форм эстриола 0,03 мг в сочетании с лактобактериями короткими курсами, а также от возраста. Использование предложенного алгоритма привело к снижению частоты рецидивов в 3,7 раза через 6 месяцев и в 4,8 раза через 12 месяцев.

## Практические рекомендации

1. Пациентки с рецидивирующим течением БВ нуждаются в добавлении к стандартной терапии белковых препаратов в течение 8 дней, ВМК в течение 2-х месяцев с повторным курсом через 2 месяца, витамина D<sub>3</sub> при исходном его уровне ниже 30 нг/мл, пробиотических лактобактерий (*L. casei* DG и фруктоолигосахариды) по 1 саше, растворенные в 200 мл воды в течение 2-х месяцев с повторным курсом через 2 месяца, а также в течение 6 дней интравагинальное использование эстриола 0,03 мг в сочетании с лактобактериями.

2. При рецидивирующем БВ в позднем репродуктивном периоде/раннем переходе в менопаузу и жалобах на диспареунию и дизурию, дополнительно к стандартной терапии назначать белковые препараты в течение 8 дней, ВМК в течение 2-х месяцев с повторным курсом через 2 месяца, витамин D<sub>3</sub> при исходном его уровне ниже 30 нг/мл, пробиотические лактобактерии (*L. casei* DG и фруктоолигосахариды) по 1 саше, растворенный в 200 мл воды в течение 2-х месяцев с повторным курсом через 2 месяца, локально эстриол 0,03 мг в сочетании с лактобактериями интравагинально 12 дней с последующей поддерживающей терапией.

3. При первом эпизоде БВ целесообразно интравагинальное назначение деквалиния хлорида по 1 таблетке 6 дней, ВМК 1–2 месяца и витамин D<sub>3</sub> по показаниям.

4. Для пациенток с БВ целесообразно назначать курсы ВМК в течение 2-х месяцев один раз в полгода, включающих витамины группы В, витамин D<sub>3</sub> и железо, а также медь, магний, кальций, цинк, селен и хром.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Полученные результаты являются основой для продолжения изучения взаимосвязи нарушений микробиоты, связанной как с бактериальным вагинозом, так и с уровнем витаминов, микроэлементов, состоянием нутритивного статуса, лечение которого по всей видимости будет способствовать снижению частоты заболеваний шейки матки и влагалища в целом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БВ – бактериальный вагиноз

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВЖ – влагалищная жидкость

ВМК – витаминно-минеральные комплексы

ИВЗ – индекс вагинального здоровья

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИСЭВ – индекс созревания эпителия влагалища

КОЕ – колониеобразующие единицы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛУУ – легкоусвояемые углеводы

СГН – сильногазированные напитки

ТМС – типы микробного сообщества

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

CST – community state type

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры / А.М. Савичева, Н.И. Тапильская, Е.В. Шипицына [и др.] // Особенности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. – 2017. – Т. 5. – С. 24–31. – DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
2. Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии / Н.В. Спиридонова, М.А. Каганова, О.О. Девятова [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21(5). – С. 81–86. – DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-81-86.
3. 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. – DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200954.
4. Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации / Утверждены МЗ РФ. – М., 2022.
5. Витаминно-минеральные комплексы: подготовка к беременности, течение беременности, влияние на плод / А.З. Хашукоева, М.З. Дугиева, И.Ю. Ильина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – Т. 9. – С. 126–131. – DOI: 10.18565/aig.2016.9.126-31.
6. Влияние возраста на влагалищную атрофию и микробиоту влагалища / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцов [и др.] // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств, 2019. – С. 99–100.
7. Громова О.А. Витамины и микроэлементы для нутрициальной поддержки беременности / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22(2). – С. 115–123. – DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-115-123.

8. Громова О.А. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 832 с. – DOI: 10.33029/9704-6786-2-MIC-2022-1-832.

9. Громова О.А., Обзор рекомендаций международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) по питанию в подростковом, прегравидарном и послеродовом периодах «Питание прежде всего» / О.А. Громова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 8. – С. 14–24. – DOI: 10.33667/2078-5631-2021-8-14-24.

10. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века / Г.Б. Дикке, И.И. Баранов, Г.Р. Байрамова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9(4). – С. 52-62. – DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62.

11. Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии / Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, К.Р. Бондаренко // РМЖ. – 2022. – Т. 8. – С. 61–65. – DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-78-87.

12. 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. – DOI: 10.17116/kinderma202019061926.

13. Дроздовская П.А. Патогенез и патологическая анатомия хламидийных инфекций / П.А. Дроздовская, В.А. Цинзерлинг // Архив. патологии. – 2024. – Т. 86(5). – С. 68–74. – DOI: 10.17116/patol20248605168.

14. Иванчихина О.В. Значение белка в профилактике и лечении заболеваний / О.В. Иванчихина // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 2. – С. 59–62.

15. Ильина И.Ю. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова // РМЖ. – 2020. – Т. 28(11). – С. 75–78.

16. Инструкция по применению набора реагентов для скринингового исследования микрофлоры урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в

режиме реального времени Фемофлор®. Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08810 от 07 июля 2016 года.

17. Инструкция по применению полосок индикаторных для определения pH влагалищной жидкости, [электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://www.biosensoran.ru/Bios\\_an/kolpo\\_instr.htm](http://www.biosensoran.ru/Bios_an/kolpo_instr.htm) (дата обращения: 15.02.2020 г.).

18. Иутинский Э.М. Особенности внутриутробного состояния плода у женщин с фетоплацентарной недостаточностью в зависимости от проводимой во время беременности терапии / Э.М. Иутинский, С.А. Дворянский, М.Б. Дрождина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии. Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 100-летию медицинского образования в Пермском крае / ГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2015.

19. Карахалис Л.Ю. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27(6). – С. 30–43. – DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43.

20. Карахалис Л.Ю. Информативность кольпоскопического исследования при воспалительных заболеваниях шейки матки / Л.Ю. Карахалис, В.С. Петренко, С.И. Петренко // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7(4). – С. 20–24. – DOI: 10.24411/2303-9698-2019-14001.

21. Карахалис Л.Ю. Оптимизация методов коррекции нарушений нормоценоза влагалища при первичном обращении пациенток / Л.Ю. Карахалис, А.В. Филипович, А.А. Халафян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20(2). – С. 50–57. – DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-50-57.

22. Каримова З.К. Бактериальный вагиноз в аспекте микробиологии / З.К. Каримова // Актуальные исследования. – 2024. – № 1 (192). – С. 89–92.

23. Кира Е.Ф. Биологические и биохимические защитные факторы влагалища и цервикального канала: механизмы стабильности и варианты коррекции / Е.Ф. Кира, Т.В. Припутневич, Е.Е. Кира // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 3. – С. 300–43. – DOI: 10.18565/aig.2025.33.

24. Кира Е.Ф. Роль рН-метрии в диагностике вагинальных инфекций / Е.Ф. Кира, К.Е. Семенова, А.М. Маркарян // Гинекология. – 2014. – Т. 16(2). – С. 9–13.

25. 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. – DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-78-90.

26. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Изд. 2-е, исп. и доп. / Утверждены МЗ РФ. – М., 2019. – ISBN-978-5-89084-052-3.

27. Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности / В.М. Коденцова // Медицинский совет. – 2016. – № 9. – С. 106–114. – DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.

28. Коденцова В.М. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа / В.М. Коденцова, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14(6). – С. 478-493. – DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831.

29. Липова Е.В. Бактериальный вагиноз как дисбиотический синдром: пути решения проблемы / Е.В. Липова, А.Б. Яковлев, А.И. Пахомова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – № 1. – С. 59–67.

30. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы / Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, В.Н. Лукач [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 90–99. – DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-90-99.

31. Механизмы интернализации энтеровирусов вида В / П.С. Усольцева, А.В. Новоселов, А.В. Резайкин [и др.] // Вестник уральской медицинской

академической науки. – 2018. – Т. 15(3). – С. 455–469. – DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-455-469.

32. Микробиом влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности / Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева, В.С. Дыбова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 1. – С. 94–102. – DOI: 10.18565/aig.2021.1.94-102.

33. Михайлова Н.А. Коррекция дисбиоза – основа регенеративной медицины / Н.А. Михайлова, Д.А. Воеводин, А.В. Поддубиков // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2018. – Т. 95(5) – С. 107–113. – DOI: 10.36233/0372-9311-2018-5-107-113.

34. Молочная кислота как ключ к восстановлению микробиоты влагалища: физиологические и клинические аспекты / Н.М. Назарова, А.Р. Девяткина, Е.А. Межевитинова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 5. – С. 40–48. – DOI: 10.18565/aig.2025.125.

35. Моносова О.Ю. Витамины, микро- и макронутриенты и их влияние на иммунную систему / О.Ю. Моносова, К.Г. Шарапова // *Эффективная фармакотерапия в педиатрии*. – 2010. – № 2. – С. 6–11.

36. Пилецкая У.В. Современные изменения микробиоценоза влагалища на примере женщин репродуктивного периода г. Новосибирска / У.В. Пилецкая, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова // *Сибирский медицинский вестник*. – 2023. – Т. 7(2). – С. 60–67. – DOI: 10.31549/2541-8289-2023-7-2-48-53.

37. Пилецкая У.В. Фаготерапия в клинической практике акушера-гинеколога / У.В. Пилецкая, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова // *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. – 2023. – № 4. – С. 34–38. – DOI: 10.46393/27826392\_2023\_4\_34.

38. Пилецкая У.В. Фаготерапия в профилактике рецидивов бактериального вагиноза / У.В. Пилецкая, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2022. – № 2. – С. 20–24. – DOI: 10.35177/1994-5191-2022-2-4.

39. Полимикробные инфекции на примере синдрома бактериального вагиноза: прошлое, настоящее и будущее / А.В. Свидзинский,

С.В. Свидзинская, И.А. Аполихина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 6. – С. 63–73. – DOI: 10.18565/aig.2025.105.

40. Припутневич Т.В. Разработка алгоритма выделения, сохранения и подготовки к аутотрансплантации аутологичных штаммов вагинальных лактобацилл у женщин репродуктивного возраста / Т.В. Припутневич, Е.Ф. Кира, В.В. Муравьева [и др.] // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова*. – 2025. – Т. 21(2). – С. 85–93.;

41. Роль фитатов в питании человека / Е.В. Ших, А.А. Махова, О.Б. Дорогун [и др.] // *Вопросы питания*. – 2023. – Т. 92(4). – С. 20–28. – DOI: 33029/0042-8833-2023-92-4-20-28.

42. Савичева А.М. Роль пероральных пробиотических лактобацилл в поддержании гомеостаза вагинального микробиома / А.М. Савичева, О.В. Будиловская, Н.И. Тапильская // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2023. – Т. 11(1). – С. 33-42. – DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-1-33-42.

43. Самостоятельная рН-метрия влагалища как метод скрининга генитальной инфекции у подростков / Н.А. Кохреидзе, Т.В. Кондратьева, А.Н. Суворов [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университет*. – 2014. – № 4. – С. 145–152.

44. Филипович А.В. Персонафицированный подход к выбору терапии бактериального вагиноза / А.В. Филипович, Л.Ю. Карахалис // *Вопросы Практической Кольпоскопии. Генитальные инфекции*. – 2025. – № 2. – С. 46–52. – DOI: 10.46393/2782\_6392\_2025\_2\_46-52.

45. Халафян А.А. Методы искусственного интеллекта в задачах классификации и регрессии / А.А. Халафян. – М. : Горячая линия – Телеком, 2023. – 352 с.

46. Халафян А.А. Методы машинного обучения в Data Mining пакета STATISTICA / А.А. Халафян. – М. : Горячая линия – Телеком, 2022. – 260 с.

47. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А.А. Халафян. – М. : Бином, 2010. – 491 с.

48. Хронические рецидивирующие вульвовагиниты и вагинозы в различные возрастные периоды женщин: возможности применения глюкозаминилмурамилдипептида / Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская, Н.А. Иьясова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2025. – № 3(31). – С. 58–64. – DOI: 10.64831/2619-001-2025-3-58-64.

49. Хрянин А.А. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы / А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98(1). – С. 13–18. – DOI: 10.25208/vdv1224.

50. Хрянин, А.А. Современные представления о бактериальном вагинозе / А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг // Гинекология. – 2021. – Т. 23(1). – С. 37–42. – DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680.

51. Цитоморфологическая диагностика инфекционных заболеваний женской половой сферы с позиции персонализированной медицины / С.О. Дубровина, О.В. Воронова, М.А. Акименко [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22(5). – С. 81–88. – DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-5-81-88.

52. Чеботарева Ю.Ю. Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте / Ю.Ю. Чеботарева // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4(3). – С. 218–224. – DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224.

53. Шевяков М.А. Перспективные иммунонутриенты в общеврачебной практике / М.А. Шевяков, Е.В. Бурыгина // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86(2). – С. 96–101.

54. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста / Т.М. Соколова, И.О. Маринкин, К.Ю. Макаров [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17(9). – С. 16–20. – DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-9-16-20.

55. Эффективность и безопасность доксициклина при воспалительных заболеваниях органов малого таза: систематический обзор и метаанализ / Е.А. Межевитинова, М.А. Кепша, Н.А. Ильясова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 7. – С. 27–38. – DOI: 10.18565/aig.2025.176.

56. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов / Н.А. Курмачева, И.Е. Рогожина, Ю.В. Черненко [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20(4). – С. 19–25. – DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.19-25.

57. A comprehensive review of synbiotics: an emerging paradigm in health promotion and disease management / S. Lee, S-P. Choi, H-J. Choi [et al.] // World J Microbiol Biotechnol. – 2024. – Vol. 40(9). – P. 280. – DOI: 10.1007/s11274-024-04085-w.

58. A narrative review on spontaneous clearance of urogenital chlamydia trachomatis: host, microbiome, and pathogen-related factors / C. Klasner, A.N. Macintyre, S.E. Brown [et al.] // Sex Transm Dis. – 2024. – Vol. 51(2). – P. 112–117. – DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001905.

59. 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. – DOI: 10.3389/frph.2023.1100029.

60. Abomdio P. Human pangenomics: promises and challenges of a distributed genomic reference / P. Abondio, E. Cilli, D. Luiselli // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13(6). – P. 1360. – DOI: 10.3390/life13061360.

61. Adelia S. Non-antibiotic treatment modalities for bacterial vaginosis / S. Adelia, A. Ardelia, D.A. Susetiani // Infect Disord Drug Targets. – 2024. – Vol. 24(2). – P. e201023222451. – DOI: 10.2174/0118715265250557231011065142.

62. Alagiakrishnan K. Approach to the diagnosis and management of dysbiosis / K. Alagiakrishnan, J. Morgadinho, T. Halverson // Front Nutr. – 2024. – Vol. 11. – P. 1330903. – DOI: 10.3389/fnut.2024.1330903.

63. An insight into vaginal microbiome techniques / M. Sharma, C. Chopra, M. Mehta [et al.] // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11(11). – P. 1229. – DOI: 10.3390/life11111229.

64. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review / W. Mendling, A. Palmera-

de-Olivera, S. Biber [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2019. – Vol. 300(1). – P. 1–6. – DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8.

65. 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. – DOI: 10.1093/infdis/jiz342.

66. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice / F. Guida, F. Turco, M. Iannotta [et al.] // Brain Behav Immun. – 2018. – Vol. 67. – P. 230–245. – DOI: 10.1016/j.bbi.2017.09.001.

67. Antibiotics therapy combined with probiotics administered intravaginally for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis / S. Ma, W. Wang, Y. Su [et al.] // Open Med (Wars). – 2023. – Vol. 18(1). – P. 20230644. – DOI: 10.1515/med-2023-0644.

68. Association between bacterial vaginosis and 25-Hydroxy vitamin D: a case-control study / S.F. Mojtahedi, A. Mohammadzadeh, F. Mohammadzadeh [et al.] // BMC Infect Dis. – 2023. – Vol. 23(1). – P. 208. – DOI: 10.1186/s12879-023-08120-3.

69. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-Bacterial Vaginosis / S. Tuddenham, K.G. Ghanem, L.E. Caulfield [et al.] // Reprod Health. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 151. – DOI: 10.1186/s12978-019-0814-6.

70. Associations between intravaginal practices and incidence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among women enrolled in the dapivirine vaginal ring trial (The Ring Study) in Southwest Uganda: a retrospective secondary analysis / S. Kusemererwa, E. Ruzagira, M. Onyango [et al.] // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14(4). – P. e079497. – DOI: 10.1136/bmjopen-2023-079497.

71. Bacteria-organelle communication in physiology and disease / Y-T. Lee, M. Senturk, Y. Guan [et al.] // J Cell Biol. – 2024. – Vol. 223(7). – P. e202310134. – DOI: 10.1083/jcb.202310134.

72. Bacterial vaginosis (BV) and vaginal microbiome disorders in women suffering from polycystic ovary syndrome (PCOS) / I. Chudzicka-Strugała,

I. Gołębiewska, B. Banaszewska [et al.] // *Diagnostics* (Basel). – 2024. – Vol. 14(4). – P. 404. – DOI: 10.3390/diagnostics14040404.

73. Bacterial vaginosis after menopause: factors associated and women's experiences: a cross-sectional study of Australian postmenopausal women / L.L. Stewart, L.A. Vodstrcil, J. Coombe [et al.] // *Sex Health*. – 2024. – Vol. 21. – P. SH23094. – DOI: 10.1071/SH23094.

74. Bacterial vaginosis and treatment in postmenopausal women: a survey of clinician practices / K.S. Mark, B. Tenorio, C.A. Stennett [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27(6). – P. 679–683. – DOI: 10.1097/GME.0000000000001515.

75. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia / E. Shipitsyna, T. Khusnutdinova, O. Budilovskaya [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2020. – Vol. 39(7). – P. 1221–1230. – DOI: 10.1007/s10096-020-03831-w.

76. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities / M.J. Redelinghuys, J. Geldenhuys, H. Jung [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 354. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.

77. 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. – DOI: 10.1186/s12916-021-02077-3.

78. 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. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119659.

79. Bana B. The microbiome and aging / B. Bana, F. Cabreiro // *Annu Rev Genet*. – 2019. – Vol. 53. – P. 239–261. – DOI: 10.1146/annurev-genet-112618-043650.

80. Berman H.L. Understanding and interpreting community sequencing measurements of vaginal microbiome / H.L. Berman, M.R. McLaren, B.J. Callahan // *BJOG*. – 2020. – Vol. 127(2). – P. 139–146. – DOI: 10.1111/1471-0528.15978.

81. Biological properties and production of bacteriocins-like-inhibitory substances by *Lactobacillus sp.* strains from human vagina / V. Fuochi, V. Cardile,

G.P. Petronio [et al.] // *J Appl Microbiol.* – 2019. – Vol. 126(5). – P. 1541–1550. – DOI: 10.1111/jam.14164.

82. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review / L. Capurso // *J Clin Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 53 (Suppl 1). – P. S1–S41. – DOI: 10.1097/MCG.0000000000001170.

83. Cervical microbiota: a promising direction for prevention and treatment in cervical cancer / J. Shen, H. Sun, J. Chu [et al.] // *Infect Agent Cancer.* – 2024. – Vol. 19(1). – P. 13. – DOI: 10.1186/s13027-024-00573-8.

84. Cervicovaginal microbiota composition in *Chlamydia trachomatis* infection: a systematic review and meta-analysis / M. Di Pietro, S. Filardo, I. Simonelli [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23(17). – P. 9554. – DOI: 10.3390/ijms23179554.

85. Chacra L.A. Exploring the global vaginal microbiome and its impact on human health / L.A. Chacra, F. Fenollar // *Microb Pathol.* – 2021. – Vol. 160. – P. 105172. – DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105172.

86. Changes in the microbiome of vaginal fluid after menopause in Korean women / S. Kim, H. Seo, M.A. Rahim [et al.] // *J Microbiol Biotechnol.* – 2021. – Vol. 31(11). – P. 1490–1500. – DOI: 10.4014/jmb.2106.06022.

87. Changes in the vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in South African women: a longitudinal study / K.T. Li, F. Li, H. Jaspan [et al.] // *Reprod Sci.* – 2024. – Vol. 31(1). – P. 275–287. – DOI: 10.1007/s43032-023-01351-4.

88. Characteristics of cervicovaginal microflora at different cervical maturity during late pregnancy: a nested case-control study / P. Chen, T. Hu, Z. Zheng [et al.] // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19(3). – P. e0300510. – DOI: 10.1371/journal.pone.0300510.

89. Characteristics of vaginal microbes and classification of the vaginal microbiome / B. Zhu, K.M. Spaine, L. Edupuganti [et al.] // *bioRxiv.* – 2023. – 2023.08.16.553525. – DOI: 10.1101/2023.08.16.553525.

90. Characteristics of vaginal microbiota of women of reproductive age with infections / W. Dong, S. Wang, X. Wang [et al.] // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12(5). – P. 1030. – DOI: 10.3390/microorganisms12051030.

91. Chaudhari, S.N. Chains of evidence from correlations to causal molecules in microbiome-linked diseases / S.N. Chaudhari, M.D. McCurry, A.S. Devlin // *Nat Chem Biol.* – 2021. – Vol. 17(10). – P. 1046–1056. – DOI: 10.1038/s41589-021-00861-z.
92. Chee W.J.Y. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health / W.J.Y. Chee, S.Y. Chew, L.T.L. Than // *Microb Cell Fact.* – 2020. – Vol. 19(1). – P. 203. – DOI: 10.1186/s 12934-020-01464-4.
93. Chetty A. Multi-omics approaches for host-microbiome data integration / A. Chetty, R. Blekhman // *Gut Microbes.* – 2024. – Vol. 16(1). – P. 2297860. – DOI: 10.1080/19490976.2023.2297860.
94. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016 / J. Rowley, S.V. Hoorn, E. Korenromp [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2019. – Vol. 97(8). – P. 548–562P. – DOI: 10.2471/BLT.18.228486.
95. Clinical significance of composition and functional diversity of the vaginal microbiome in recurrent vaginitis / M.J. Kim, S. Lee, M.Y. Kwon [et al.] // *Front Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 851670. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.851670.
96. Colonna C. Amsel Criteria / C. Colonna, M. Steelman. – *StatPearls.* – 2021. – Available at : <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542319>
97. Complete genome of *Lactobacillus iners* KY using flongle provides insight into the genetic background of optimal adaption to vaginal econiche / W. Kwak, Y-H. Han, D. Seol [et al.] // *Front Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1048. – DOI: 10.3389.fmicb.2020.01048.
98. Composition of the vaginal microbiota during pregnancy in women living in sub-Saharan Africa: a PRISMA-compliant review / N.C.A. Juliana, R.P.H. Peters, S. Al-Nasiry [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 596. – DOI: 10.1186/s12884-021-04072-1.
99. Considerations and best practices in animal science 16S ribosomal RNA gene sequencing microbiome studies / M.D. Weinroth, A.D. Belk, C. Dean [et al.] // *J Anim Sci.* – 2022. – Vol. 100(2). – P. skab346. – DOI: 10.1093/jas/skab346.

100. Correlation analysis of vaginal microbiome changes and bacterial vaginosis plus vulvovaginal candidiasis mixed vaginitis prognosis / B. Xiao, D.A., H. Qin [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 860589. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.860589.

101. 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. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.

102. Das S. Influence of connatural factors in shaping vaginal microflora and ensuring its health / S. Das, B.K. Konwar // *Arch Gynecol Obstet.* – 2024. – Vol. 309(3). – P. 871–886. – DOI: 10.1007/s00404-023-07200-8.

103. Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: a review / H. Gao, Q. Liu, X. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1351540. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1351540.

104. Defensins: defenders of human reproductive health / Y-J. Zhai, Y. Feng, X. Ma [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2023. – Vol. 29(1). – P. 126–154. – DOI: 10.1093/humupd/dmac032.

105. Defining the Human Microbiome / L.K. Ursell, J.L. Metcalf, L.W. Parfrey [et al.] // *Nutr Rev.* – 2012. – Vol. 70(Suppl. 1). – P. S38–S44. – DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x.

106. Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes / Y.M. Komesu, D.L. Dinwiddie, H.E. Richter [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222(2). – P. 154.e1–154.e10. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.011.

107. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms / C. Caspar, J. Rolo, N. Cerca [et al.] // *Pathogens.* – 2021 Feb 25. – Vol. 10(3). – P. 261. – DOI: 10.3390/pathogens10030261.

108. Diagnosis and treatment of vaginal discharge syndromes in community practice setting / S.L. Hiller, M. Austin, I. Macio [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 72(9). – P. 1538–1543. – DOI: 10.1093/cid/ciaa260.

109. Distinction between vaginal and cervical microbiota in high-risk human papilloma virus-infected women in China / Z. Zhang, D. Zhang, Z. Zong [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 90. – DOI: 10.1186/s12866-021-02152-y.

110. Dothad M.I. The effect of hormone replacement therapy on the microbiomes of postmenopausal women / M.I. Dothard, S.M. Allard, J.A. Gibert // *Climacteric*. – 2023. – Vol. 26(3). – P. 182–192. – DOI: 10.1080/13697137.2023.2173568.

111. Dynamics of vaginal microbiota in women of reproductive age during the menstrual cycle / Z. Zhang, H.H. Bai, X.N. Zong [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2022. – Vol. 57(2). – P. 101–109. – DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211031-00631.

112. Ecological succession and functional characteristics of lactic acid bacteria in traditional fermented foods / Y. Wang, C. Zhang, F. Liu [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2023. – Vol. 63(22). – P. 5841–5855. – DOI: 10.1080/10408398.2021.2025035.

113. Effect of oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the vaginal microbiota, cytokines and chemokines in pregnant women / S. Yang, G. Reid, J.R.G. Challis [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 368. – DOI: 10.3390/nu12020368.

114. Effects of long-term weekly iron and folic acid supplementation on lower genital tract infection – a double blind, randomised controlled trial in Burkina Faso / L. Brabin, S.A. Roberts, S. Gies [et al.] // *BMC Med*. – 2017. – Vol. 15(1). – P. 206. – DOI: 10.1186/s12916-017-0967-5.

115. Effects of pro/prebiotics alone over pro/prebiotics combined with conventional antibiotic therapy to treat bacterial vaginosis: a systematic review / R. Afifirad, A.D. Emamie, R.G. Zadeh [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4774783. – DOI: 10.1155/2022/4774783.

116. Efficacy of *Lactiplantibacillus plantarum* PB067, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL050, and *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020 in the amelioration of vaginal microbiota in postmenopausal women: a prospective observational clinical trial / F. Vicariotto, P. Malfa, E. Viciani [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16(3). – P. 402. – DOI: 10.3390/nu16030402.

117. Eisinger R.W. Refocusing research on sexually transmitted infections / R.W. Eisinger, E. Erbeding, A.S. Fauci // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 222(9). – P. 1432–1434. – DOI: 10.1093/infdis/ijz442.
118. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J.M. Franasiak, M.D. Wemer, C.R. Juneau [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2016. – Vol. 33(1). – P. 129–36. – DOI: 10.1007/s10815-015-0614-z.
119. Epidemiologic determinants of vaginal pH / M. García-Closas, R. Herrero, C. Bratti [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 180(5). – P. 1060–1066. – DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70595-8.
120. Evaluation of the effect of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 Bacteriocin against *Staphylococcus aureus* / Z.F. Aghmiyuni, H. Sadari, P. Owlia [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2024. – Vol. 2024. – P. 4119960. – DOI: 10.1155/2024/4119960.
121. Evaluation of the microbiome identification of forensically relevant biological fluids: a pilot study / A. Gouello, L. Henry, D. Chadli-Benhermani [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 14(2). – P. 187. – DOI: 10.3390/diagnostics14020187.
122. Evidence of *Lactobacillus* strains shared between the female urinary and vaginal microbiota / H. Atkins, B. Sabharwal, L. Boger [et al.] // *Microb Genom.* – 2024. – Vol. 10(7). – P. 001267. – DOI: 10.1099/mgen.0.001267.
123. Russo R. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial / R. Russo, E. Karadja, F. de Seta // *Benef Microbes.* – 2019. – Vol. 10(1). – P. 19–26. – DOI: 10.3920/BM2018.0075.
124. Exopolysaccharides synthesized by lactic acid bacteria: biosynthesis pathway, structure-function relationship, structural modification and applicability / J. Wu, X. Han, M. Ye [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2023. – Vol. 63(24). – P. 7043–7064. – DOI: 10.1080/10408398.2022.2043822.
125. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotic and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the

term probiotic / C. Hill, F. Guarner, G. Reid [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 11(8). – P. 506–514. – DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.

126. FDA approves first administered fecal microbiota product for the prevention of recurrence of *Clostridioides difficile* infection 2023. – Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides>

127. Fungal coexistence in the skin mycobiome: a study involving *Malassezia*, *Candida*, and *Rhodotorula* / B. Naik, J. Sasikumar, B. Vishal [et al.] // *AMB Express.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 26. – DOI: 10.1186/s13568-024-01674-8.

128. Global fungal-host interactome mapping identifies host targets of candidalysin / T-Y. Zhang, Y-Q. Chen, J-C. Tan [et al.] // *Nat Commun.* – 2024. – Vol. 15(1). – P. 1757. – DOI: 10.1038/s41467-024-46141-x.

129. Graziottin A. Maintaining vulvar, vaginal and perineal health: clinical considerations / A. Graziottin // *Womens Health (Lond).* – 2024. – Vol. 20. – P. 17455057231223716. – DOI: 10.1177/17455057231223716.

130. Gynecological cancers and microbiota dynamics: insights into pathogenesis and therapy / G. Cocomazzi, L.D. Pup, V. Contu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25(4). – P. 2237. – DOI: 10.3390/ijms25042237.

131. Hakim B.N.A. A comprehensive review of bioactive compounds from lactic acid bacteria: potential functions as functional food in dietetics and the food industry / B.N.A. Hakim, N.J. Xuan, S.N.H. Oslan // *Foods.* – 2023. – Vol. 12(15). – P. 2850. – DOI: 10.3390/foods12152850.

132. Harlow S.D. Menstrual cycle changes as women approach the final menses: what matters? / S.D. Harlow // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2018. – Vol. 45(4). – P. 599–611. – DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.003.

133. Healthy vaginal microbiota and influence of probiotics across the female life span / L. Lehtoranta, R. Ala-Jaakkola, A. Laitila [et al.] // *Front Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 819958. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.819958.

134. High global burden and cost 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. – DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972.

135. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence / C.S. Bradshaw, A.N. Morton, J. Hocking [et al.] // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193(11). – P. 1478–1486. – DOI: 10.1086/503780.
136. Hood L. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory / L. Hood, M. Flores // *N Biotechnol.* – 2012. – Vol. 29(6). – P. 613–24. – DOI: 10.1016/j.nbt.2012.03.004.
137. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis / C.A. Muzny, P. Łaniewski, J.R. Schwebke [et al.] // *Curr Opin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 33(1). – P. 59–65. – DOI: 10.1097/QCO.0000000000000620.
138. Humphreys G.J. Antagonistic effects of *Streptococcus* and *Lactobacillus* probiotics in pharyngeal biofilms / G.J. Humphreys, A.J. McBain // *Lett Appl Microbiol.* – 2019. – Vol. 68(4). – P. 303–312. – DOI: 10.1111/lam.13133.
139. Hybrid sequencing-based genomic analysis of *Klebsiella pneumoniae* from urinary tract infections among inpatients at a tertiary hospital in Beijing / W. Zhang, Y. Wang, K. Wang [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2024. – Vol. 17. – P. 1447. – DOI: 10.2147/IDR.S448253.
140. Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome / E.F.M. Oerlemans, G. Bellen, I. Claes [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 7976. – DOI: 10.1038/s41598-020-64705-x.
141. In vitro prophylactic efficacy of *Lactobacillus reuteri* MT180537 against aerobic vaginitis / K. Shazadi, S.Z. Ahmad, S.S. Ahmad [et al.] // *Microb Pathol.* – 2021. – Vol. 160. – P. 105197. – DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105197.
142. Influence of *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* and *Gardnerella vaginalis* on bacterial vaginal composition in pregnant women / S.S. Witkin, A.F. Moron, I.M. Linhares [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2021. – Vol. 304(2). – P. 395–400. – DOI: 10.1007/s00404-021-05978-z.
143. Insights into the role of vaginal microbiome in women's health / N. Deka, S. Hassan, G.S. Kiran [et al.] // *J Basic Microbiol.* – 2021. – Vol. 61(12). – P. 1071–1084. – DOI: 10.1002/jobm.202100421.

144. Intermittent Lactobacilli-contained vaginal probiotic or Metronidazole use to prevent bacterial vaginosis recurrence: a pilot study incorporating microscopy and sequencing / J.H.H.M. van de Wijgert, M.C. Verwijs, S.K. Agaba [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 3884. – DOI: 10.1038/s41598-020-60671-6.

145. Interpretation of vaginal metagenomic characteristics in different types of vaginitis / J. Song, X. Dong, Y. Lan [et al.] // *mSystems.* – 2024. – Vol. 9(3). – P. e0137723. – DOI: 10.1128/msystems.01377-23.

146. Interrelated Effects of Zinc Deficiency and the Microbiome on Group B Streptococcal Vaginal Colonization / L.R. Burcham, Z.M. Burcham, M.S. Akbari [et al.] // *mSphere.* – 2022. – Vol. 7(4). – P. e0026422. – DOI: 10.1128/msphere.00264-22.

147. Jahic M. Aerobic vaginitis caused by *Enterococcus faecalis* – clinical features and treatment / M. Jahic // *Mater Sociomed.* – 2022. – Vol. 34(4). – P. 291–295. – DOI: 10.5455/msm.2022.34.291-295.

148. Jena R. Bifidobacteria in fermented dairy foods: a health beneficial outlook / R. Jena, P.K. Choudhury // *Probiotics Antimicrob Proteins.* – 2023. – Nov 18. – DOI: 10.1007/s12602-023-10189-w. Online ahead of print.

149. Juarez V.M. Microbiome as an immune regulator in health, disease, and therapeutics / V.M. Juarez, A.N. Montalbino, A. Singh // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2022. – Vol. 188. – P. 114400. – DOI: 10.1016/j.addr.2022.114400.

150. Jurášková D. Exopolysaccharides produced by Lactic Acid Bacteria: from biosynthesis to health-promoting properties / D. Jurášková, S.C. Ribeiro, C.C.G. Silva // *Foods.* – 2022. – Vol. 11(2). – P. 156. – DOI: 10.3390/foods11020156.

151. Kalia N. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review / N. Kalia, J. Singh, M. Kaur // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2020. – Vol. 19(1). – P. 5. – DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.

152. Kim D.S. Urinary tract infection and microbiome / D.S. Kim, J.W. Lee // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13(11). – P. 1921. – DOI: 10.3390/diagnostics13111921.

153. Kim Y-T. Exploring the gut microbiome: probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as key players in human health and disease improvement / Y-T. Kim, D.A. Mills // *Food Sci Biotechnol.* – 2024. – Vol. 33(9). – P. 2065–2080. – DOI: 10.1007/s10068-02401620-1.

154. Klebanoff, M.A. Bacterial vaginosis and season, a proxy for vitamin D status / M.A. Klebanoff, A.N. Turner // *Sex Transm Dis.* – 2014. – Vol. 41(5). – P. 295–299. – DOI: 10.1097/OLQ.000000000000124.

155. Kwon M.S. Host and microbiome interplay shapes the vaginal microenvironment / M.S. Kwon, H.K. Lee // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 919728. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.919728.

156. Lactic acid bacteria in the functional food industry: biotechnological properties and potential applications / M.M. Abedin, R. Chourasia, L.C. Phukon [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2023. – Vol. 5. – P. 1–19. – DOI: 10.10180/10408398.2023.2227896.

157. *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, and *L. reuteri* cell-free supernatants inhibit candida parapsilosis pathogenic potential upon infection of vaginal epithelial cells monolayer and in a transwell coculture system in vitro / L. Spaggiari, A. Sala, A. Ardizzoni [et al.] // *Microbiol Spectr.* – 2022. – Vol. 10(3). – P. e0269621. – DOI: 10.1128/spectrum.02696-21.

158. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves cognitive impairments in mice with sepsis / L. Wang, R. Zhao, X. Li [et al.] // *PeerJ.* – 2024. – Vol. 12. – P. e17427. – DOI: 10.7717/peerj.17427.

159. Łaniewski P. The microbiome and gynecological cancer development, prevention and therapy / P. Łaniewski, Z.E. Ilhan, M-M. Herbst-Kralovetz // *Nat Rev Urol.* – 2020. – Vol. 17(4). – P. 232–250. – DOI: 10.1038/s41585-020-0286-z.

160. Leser T. Molecular mechanisms of *Lactocaseibacillus rhamnosus*, LGG<sup>®</sup> probiotic function / T. Leser, A. Baker // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12(4). – P. 794. – DOI:10.3390/microorganisms12040794.

161. Lev-Sagie A. Diagnostic performance of an automated microscopy and pH test for diagnosis of vaginitis / A. Lev-Sagie, D. Strauss, A.B. Chetrit // *NPJ Digit Med.* – 2023. – Vol. 6(1). – P. 66. – DOI: 10.1038/s41746-023-00815-w.

162. Leveraging existing 16S rRNA gene surveys to decipher microbial signatures and dysbiosis in cervical carcinogenesis / X. Li, F. Xiang, T. Liu [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 11532. – DOI: 10.1038/s41598-024-62531-z.

163. Local innate markers and vaginal microbiota composition are influenced by hormonal cycle phases / C. Adapen, L. Réot, N. Ninez [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 841723. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.841723.

164. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora / H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 116. – DOI: 10.1186/1471-2180-9-116.

165. Low vitamin D is associated with infections and Proinflammatory cytokines during pregnancy / C.C. Akoh, E.K. Pressman, E. Cooper [et al.] // *Reprod Sci.* – 2018. – Vol. 25(3). – P. 414–423. – DOI: 10.1177/1933719117715124.

166. MacGill, M. What is the gut microbiota? What is the human microbiome? / M. MacGill // *Medical News Today.* MediLexicon International. – June 26, 2018.

167. Marnach M.L. Evaluation and management of vaginitis / M.L. Marnach, J.N. Wygant, P.M. Casey // *Mayo Clin Proc.* – 2022. – Vol. 97(2). – P. 347–358. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.09.022.

168. Mechanistic insights into probiotic properties of lactic bacteria associated with ethnic fermented dairy products / T. Ghosh, A. Beniwal, A. Semwal [et al.] // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 502. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.00502.

169. Mei Z. The role of probiotics in vaginal health / Z. Mei, D. Li // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 963868. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.963868.

170. Menopause is associated with an altered gut microbiome and estrobolome, with implications for adverse cardiometabolic risk in the Hispanic community health study/study of Latinos / B.A. Peters, J. Lin, Q. Qi [et al.] // *mSystems.* – 2022. – Vol. 7(3). – P. e0027322. – DOI: 10.1128/msystems.00273-22.

171. Microbiom; [англ.] // Merriam-Webster.com Dictionary. – Merriam-Webster. (Дата обращения: 12.04.2020).
172. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies / N. Aggarwal, S. Kitano, G.R.Y. Pua [et al.] // Chem Rev. – 2023. – Vol. 123(1). – P. 31–72. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00431.
173. Microbiome definition re-visited: old concept and new challenges / G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer [et al.] // Microbiome. – 2020. – Vol. 103(8). – P. 1–22. – DOI: 10.1186/s40168-20-00875-0.
174. Microbiome dynamics: a paradigm shift in combatting infectious diseases / M. Kamel, S. Aleya, M. Alsubih [et al.] // J Pers Med. – 2024. – Vol. 14(2). – P. 217. – DOI: 10.3390/jpm1420217.
175. Microbiome in gynecologic malignances: a bibliometric analysis from 2012 to 2022 / X. Lin, W. Zheng, X. Zhao [et al.] // Transl Cancer Res. – 2024. – Vol. 13(4). – P. 1980–1996. – DOI: 10.21037/tcr-23-1769.
176. Microbiota dynamics, metabolic and immune interactions in the cervicovaginal environment and their role in spontaneous preterm birth / S. Onyango, J.D. Mi, A. Koech [et al.] // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1306473. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1306473.
177. Microbiota of female genital tract – functional overview of microbial flora from vagina to uterine tubes and placenta / A. Liptáková, K. Čurová, J. Záhumenský [et al.] // Physiol Res. – 2022. – Vol. 71. – (Suppl 1). – P. S21–S33. – DOI: 10.33549/physiolres.934960.
178. Molecular epidemiology, antifungal susceptibility, and ERG11 gene mutation of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis: comparison between recurrent and non-recurrent infections / A. Asfahani, A.N. Omran, Z. Salehi [et al.] // Microb Pathol. – 2022. – Vol. 170. – P. 105696. – DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105696.
179. Moore K.R. Serum 25-Hydroxyvitamin D and risk of self-reported bacterial Vaginosis in a prospective cohort study of young African American women / K.R. Moore, Q.E. Harmon, D.D. Baird // J Women's Health (Larchmt). – 2018. – Vol. 27(10). – P. 1278–1284. – DOI: 10.1089/jwh.2017.6804.

180. Multifactorial inhibition of *Candida albicans* by combinations of lactobacilli and probiotic *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 / I. Spacova, C.N. Allonsius, I. de Boek [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 9365. – DOI: 10.1038/s41598-024-59869-9.
181. Murali S.K. Next generation probiotics: engineering live biotherapeutics / S.K. Murali, T.J. Mansell // *Biothechnol Adv.* – 2024. – Vol. 72. – P. 108336. – DOI: 10.1016/j.biothecadv.2024.108336.
182. Muzny C.A. The role of antimicrobial resistance in refractory and recurrent bacterial vaginosis and current recommendations for treatment / C.A. Muzny, J.D. Sobel // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11(4). – P. 500. – DOI: 10.3390/antibiotics11040500.
183. Network analysis in microbiome based on high-throughput multi-omics data / Z. Liu, A. Ma, E. Mathé [et al.] // *Brief Bioinform.* – 2021. – Vol. 22(2). – P. 1639–1655. – DOI: 10.1093/bib/bbaa005.
184. New perspectives into the vaginal microbiome with systems biology / C.Y. Lee, L.R. Dillard, J.A. Papin [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2023. – Vol. 31(4). – P. 356–368. – DOI: 10.1016/j.tim.2022.09.011.
185. Next generation sequencing to examine associations between vaginal washing and vaginal microbiota: a cohort study / M.C. Sabo, J.E. Balkus, B.A. Richardson [et al.] // *Int J STD AIDA.* – 2023. – Vol. 34(8). – P. 557–566. – DOI: 10.1177/09564624231160806.
186. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel [et al.] // *Am J Med.* – 1983. – Vol. 74(1). – P. 14–22. – DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
187. Norfuad F.A. Beneficial effects of probiotics on benign gynaecological disorders: a review / F.A. Norfuad, M.H. Mokhtar, A.G.N. Azurah // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15(12). – P. 2733. – DOI: 10.3390/nu15122733.
188. Novel selective inhibition of *Lactobacillus iners* by *Lactobacillus*-derived bacteriocins / T. Nilsen, I. Swedek, L.A. Lagenaur [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2020. – Vol. 86(20). – P. e01594-20. – DOI: 10.1128/AEM.01594-20.

189. Nuclear magnetic resonance metabolomics of symbioses between bacterial vaginosis-associated bacteria / V. Horrocks, C.K. Hind, M.E. Wand [et al.] // *mSphere*. – 2022. – Vol. 7(3). – P. 0016622. – DOI: 10.1128/msphere.00166-22.

190. Omics approaches in bioremediation of environmental contaminants: an integrated approach for environmental safety and sustainability / P. Sharma, S.P. Singh, H.M.N. Iqbal [et al.] // *Environ Res*. – 2022. – Vol. 211. – P. 113102. – DOI: 10.1016/j.envres.2022.113102.

191. One population, multiple lifestyles: commensalism and pathogenesis in the human mycobiome / D.M. Proctor, R.A. Drummond, M.S. Lionakis [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2023. – Vol. 31(4). – P. 539–553. – DOI: 10.1016/j.chom.2023.02.010.

192. Pathobionts in the vaginal microbiota: individual participant data meta-analysis of three sequencing studies / J.H.H.M. van de Wijgert, M.C. Verwijs, A.C. Gill [et al.] // *Front Cel Infect Microbiol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 129. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.00129.

193. Persistent *Trichomonas vaginalis* infections and the pseudocyst form / M. Shiratori, A. Patek, R.W. Gerhold [et al.] // *Trends Parasitol*. – 2023. – Vol. 39(12). – P. 1023–1031. – DOI: 10.1016/j.pt.2023.09.009.

194. Petrova M.I. *Lacticaseibacillus rhamnosus* GR-1, a.k.a. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1: pat and future perspectives / M.I. Petrova, G. Reid, J.A. Ter Haar // *Trends Microbiol*. – 2021. – Vol. 29(8). – P. 747–761. – DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.010.

195. Phenylacetic acid, an anti-vaginitis metabolite produced by the vaginal symbiotic bacterium *Chryseobacterium gleum* / K.M. Kwon, E-H. Kim, K.H. Sim [et al.] // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 12226. – DOI: 10.1038/s41598-024-62947-7.

196. Powell, A.M. Microbiome and vulvovaginitis / A.M. Powell, I. Sarria, O. Goje // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2023. – Vol. 50(2). – P. 311–326. – DOI: 10.1016/j.ogc.2023.02.005.

197. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K.J. Hensel, T.M. Randis, S.E. Gelber [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204(1). – P. 41e1–41e9. – DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
198. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / L.L. Stewart, L.A. Vodstrcil, J. Coombe [et al.] // *Sex Health.* – 2022. – Vol. 19(1). – P. 17–26. – DOI: 10.1071/SH21083.
199. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? / L. Buggio, E. Somigliana, A. Borghi [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 25. – DOI: 10.1186/s12905-019-0723-4.
200. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial / R. Chen, R. Li, W. Qing [et al.] // *Reprod Health.* – 2022. – Vol. 19(1). – P. 137. – DOI: 10.1186/s12978-022-01449-z.
201. 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. – DOI: 101002/14651858.CD010496.pub2.
202. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery / G.P. Buzby, J.L. Mullen, D.C. Matthews [et al.] // *Am J Surg* – 1980. – Vol. 139(1). – P. 160–167. – DOI: 10.1016/0002-9610(80)90246-9.
203. Puschhof J. Human microbiome research: growing pains and future promises / J. Puschhof, E. Elinav // *PLoS Biol.* – 2023. – Vol. 21(3). – P. e3002053. – DOI: 10.1371/journal.pbio.3002053.
204. Randomized clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment / R. Russo, F. Superti, E. Karadja [et al.] // *Mycoses.* – 2019. – Vol. 62(4). – P. 328–335. – DOI: 10.1111/myc.12883.
205. Randomized trial of Lactin-V to prevent 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. – DOI: 10.1056/NEJMoa1915254.
206. Relationship between bacterial vaginosis and sexually transmitted infections: coincidence, cosequence or co-transmission? / L.A. Chacra, C. Ly,

A. Hammound [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11(10). – P. 2470. – DOI: 10.3390/microorganisms11102470.

207. Reproductive tract microbiota of women in childbearing age shifts upon gynecological infections and menstrual cycle / L. Cheng, Y. Gao, Q. Xia [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 252. – DOI: 10.1186/s12866-021-02300-4.

208. Reviewing the composition of vaginal microbiota: inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis / A. Barrientos-Durán, A. Fuentes-López, A. de Salazar [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 419. – DOI: 10.3390/nu12020419.

209. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis / N. van Oostrum, P. De Sutter, J. Meys [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28(7). – P. 1809–15. – DOI: 10.1093/humrep/det096.

210. Roachford O.E. Insights into the vaginal microbiome in a diverse group of women of African, Asian and European ancestries / O.E. Roachford, A.T. Alleyne, K.E. Nelson // *PeerJ*. – 2022. – Vol. 10. – P. e14449. – DOI: 10.7717/peerj.14449.

211. Role of the normal gut microbiota / S.M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21(29). – P. 8787–8803. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.

212. Roles of the microbiota of the female reproductive tract in gynecological and reproductive health / B. Zhu, Z. Tao, L. Edupuganti [et al.] // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2022. – Vol. 86(4). – P. e0018121. – DOI: 10.1128/membr.00181-21.

213. Samanthi PhD. Differences between microbiome and microbiota. Available from [www.differencebetween.com/difference-between-microbiom-and-vs-microbiota](http://www.differencebetween.com/difference-between-microbiom-and-vs-microbiota).

214. Sexually transmitted diseases: diagnosis and control / T. Fasciana, G. Capra, D. Lipari [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19(9). – P. 5293. – DOI: 10.3390/ijerph19095293.

215. Sexually transmitted infections in adolescents and young adults: a cross section of public health / N. Cannovo, E. Bianchini, L. Gironacci [et al.] // *Int J*

Environ Res Public Health. – 2024. – Vol. 21(4). – P. 501. – DOI: 10.3390/ijerph21040501.

216. Shakali, A. Probiotic *Lactobacillus* and the potential risk of spreading antibiotic resistance: a systematic review / A. Shahali, R. Soltani, V. Akbari // Res Pharm Sci. – 2023. – Vol. 18(5). – P. 468–477. – DOI: 10.4103/1735-5362.383703.

217. Shaping microbiota during the first 1000 days of life / A. Samarra, E. Flores, M. Bernabeu [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2024. – Vol. 1449. – P. 1–28. – DOI: 10.1007/978-3-031-58572-2\_1.

218. Shroff S. Infectious vaginitis, cervicitis, and pelvic inflammatory disease / S. Shroff // Med Clin North Am. – 2023. – Vol. 107(2). – P. 299–315. – DOI: 10.1016/j.mcna.2022.10.009.

219. Sobel J.D. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis pathophysiologic interrelationship / J.D. Sobel, Y.S. Vempati // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12(1). – P. 108. – DOI: 10.3390/microorganisms12010108.

220. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) / M.R. Soules, S. Sherman, E. Parrott [et al.] // J Womens Health Gend Med. – 2001. – Vol. 10(9). – P. 843–8. – DOI: 10.1089/152460901753285732.

221. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility / G. Campisciano, F. Florian, A. D'Eustacchio [et al.] // J Cell Physiol. – 2017. – Vol. 232(7). – P. 1681–1688. – DOI: 10.1002/jcp.25806.

222. Sustained effect of LACTIN-V (*Lactobacillus crispatus* CTV-05) on genital immunology following standard bacterial vaginosis treatment: results from a randomized, placebo-controlled trial / E. Armstrong, A. Hemmerling, S. Miller [et al.] // Lancet Microbe. – 2022. – Vol. 3(6). – P. e435-e442. – DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00043-X.

223. Szymański J.K. Vaginal aging – what we know and what we do not know / J.K. Szymański, A. Słabuszewska-Józwiak, G. Jakiel // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18(9). – P. 4935. – DOI: 10.3390/ijerph18094935.

224. Tapping the biosynthesis potential of marine *Bacillus licheniformis* LHG166, a prolific sulphated exopolysaccharide producer: structural insights, bio-

prospecting its antioxidant, antifungal, antibacterial and anti-biofilm potency as a novel anti-infective lead / N.K. Alharbi, Z.F. Azeez, H.M. Alhussain [et al.] // *Front Microbiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1385493. – DOI: 10.3389/fmicb.2024.1385493.

225. Temporal and spatial differences in the vaginal microbiome of Chinese healthy women / L. Do, X. Dong, J. Song [et al.] // *PeerJ.* – 2023. – Vol. 11. – P. e16438. – DOI: 10.7717/peerj.16438.

226. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 132ra52. – DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.

227. The biology of aging in social world: insights from free-ranging rhesus macaques / L.E. Newman, C. Testard, A.R. DeCasien [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2023. – Vol. 154. – P. 105424. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105424.

228. The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates chlamydia trachomatis infection / V.L. Edwards, S.B. Smith, E.J. McComb [et al.] // *mBio.* – 2019. – Vol. 10(4). – P. e01548–19. – DOI: 10.1128/mBio.01548-19.

229. The composition and stability of the vaginal microbiome of healthy women / S.M. Alhabardi, S. Edris, A. Bahieldin [et al.] // *J Pak Med Assoc.* – 2021. – Vol. 71(8). – P. 2045–2051. – DOI: 10.47391/JPMA.1465.

230. The continuum of microbial ecosystems along the female reproductive tract: implications for health and fertility / C. Nakama, B. Thompson, C. Szybala [et al.] // *Pathogens.* – 2022. – Vol. 11(11). – P. 1244. – Doi; 10.3390/pathogens11111244.

231. The effect of fecal microbiota transplantation on antibiotic-associated diarrhea and its impact on gut microbiota / L. Wang, G. Guo, Y. Xu [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 160. – DOI: 10.1186/s12866-024-03261-0.

232. The effects of microbiota on reproductive health: a review / N. Wang, L. Chen, K. Yi [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2024. – Vol. 64(6). – P. 1486–1507. – DOI: 10.1080/10408398.2022.2117784.

233. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis / X. Chen, Y. Lu, T. Chen [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 631972. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.

234. The integrative human microbiome project / Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium // *Nature*. – 2019. – Vol. 569(7758). – P. 641–648. – DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8.

235. The interplay between cervicovaginal microbial dysbiosis and cervicovaginal immunity / Y. Wang, X. Wang, M. Zhu [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 857299. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.857299.

236. The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review / P. Villa, C. Cipolla, S. D’Ippolito [et al.] // *Eur Rev Med PharmacolSci*. – 2020. – Vol. 24(10). – P. 5676–5680. – DOI: 10.26355/eurrev\_202005\_21359.

237. The oral-gut microbiome axis in health and disease / B.J. Kunath, C. de Rudder, C.C. Laczny [et al.] // *Nat Rev Microbiol*. – 2024. – DOI: 10.1038/s41579-024-01075-5. – Online ahead of print.

238. The role of metabolomics and microbiology in urinary tract infection / H. Zheng, C. Wang, X. Yu [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25(6). – P. 3134. – DOI: 10.3390/ijms25063134.

239. The role of microbiota in the immunopathogenesis of endometrial cancer / M. Sobstyl, P. Brecht, S. Sobstyl [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23(10). – P. 5756. – DOI: 10.3390/ijms23105756.

240. The vaginal microbiome: II. Vaginal dysbiotic conditions / A. Lev-Sagie, F. De Seta, H. Verstraelen [et al.] // *J Low Genit Tract Dis*. – 2022. – Vol. 26(1). – P. 79–84. – DOI: 10.1097/LGT.0000000000000644.

241. Translating pharmacomicrobiomics: three actionable challenges / prospects in 2020 / R.K. Aziz, M.R. Rizkallah, R. Saad [et al.] // *OMICS*. – 2020. – Vol. 24(2). – P. 60–61. – DOI: 10.1089/omi.2019.0205.

242. Treatment patterns and economic burden of bacterial vaginosis among commercially insured women in the USA / E. Watkins, C.M. Chow, M. Lingohr-Smith [et al.] // *J Comp Eff Res*. – 2024. – Vol. 13(1). – P. e230079. – DOI: 10.57264/ceer-2023-0079.

243. Tuddenham S. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review / S. Tuddenham, M.M. Hamill, K.G. Ghanem // JAMA. – 2022. – Vol. 327(2). – P. 161–172. – DOI: 10.1001/jama.2021.23487.

244. Unraveling the microbiome-human body axis: a comprehensive examination of therapeutic strategies, interactions and implications / G. Olteanu, M-A. Ciucă-Pană, S.S. Busnatu [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25(10). – P. 5561. – DOI: 10.3390/ijms25105561.

245. Unveiling the probiotic potential of *Streptococcus thermophilus* MCC<sub>0200</sub>: insights from *in vitro* studies corroborated with genome analysis / N. Kapse, V. Pisu, T. Dhakephalkar [et al.] // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12(2). – P. 347. – DOI: 10.3390/microorganisms12020347.

246. Urinary microbiome community types associated with urinary incontinence severity in women / M.U. Carnes, N.Y. Siddiqui, L. Karstens [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2024. – Vol. 230(3). – P. 344.e1–344.e20. – DOI: 10.1016/j.ajog.2023.10.036.

247. Urinary tract infection etiological profiles and antibiotic resistance patterns varied among different age categories: a retrospective study from a tertiary general hospital during a 12-year period / L. Huang, C. Huang, Y. Yan [et al.] // Front Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 813145. – DOI: 10.3389/fmicb.2021.813145.

248. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: *in vitro* and *in vivo* investigations / P. Liu, Y. Lu, R. Li [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1153894. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1153894.

249. VagiBIOM Lactobacillus suppository improves vaginal health index in premenopausal women with bacterial vaginosis: a randomized control trial / V. Vivekanandan, Z.H. Khan, G. Venugopal [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 3317. – DOI: 10.1038/s41598-024-53770-1.

250. Vaginal dysbiotic microbiome in women with no symptoms of genital infections / R. Pramanick, N. Nathani, H. Warke [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 11. – P. 760459. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.760459.

251. Vaginal microbiome differences between patients with adenomyosis with different menstrual cycles and healthy controls / Z. Pan, J. Dai, P. Zhang [et al.] // BMC Microbiol. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 281. – DOI: 10.1186/s 12866-024-03339-9.

252. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proc Natl Acad U S A.* – 2011. – Vol. 108(Suppl. 1). – P. 4680–4687. – DOI: 10.1073/pnas.1002611107.

253. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis / A. Lev-Sagie, D. Goldman-Wohl, Y. Cohen [et al.] // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25(10). – P. 1500–1504. – DOI: 10.1038/s41591-019-0600-6.

254. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis / V.S. Saraf, S.A. Sheikh, A. Ahmad [et al.] // *Arch Microbiol.* – 2021. – Vol. 203(7). – P. 3793–3802. – DOI: 10.1007/s00203-021-02414-3.

255. Vaginal microbiota and spontaneous preterm birth in pregnant women at high risk of recurrence / H.J. Schuster, A.M. Bos, L. Himschoot [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10(10). – P. e30685. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30685.

256. Vaginal pH value for clinical diagnosis and treatment of common vaginitis / Y-P. Lin, W-C. Chen, C-M. Cheng [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11(11). – P. 1996. – DOI: 10.3390/diagnostics11111996.

257. Vaginosis: advances in the new therapeutic development and microbiome restoration / B. Mohankumar, R.K. Shandil, S. Narayanan [et al.] // *Microb Pathog.* – 2022. – Vol. 168. – P. 105606. – DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105606.

258. van Gerwen O.T. Bacterial vaginosis in postmenopausal women / O.T. van Gerwen, S.E. Smith, C.A. Myzny // *Curr Infect Dis Rep.* – 2023. – Vol. 25(1). – P. 7–15. – DOI: 10.1007/s11908-022-00794-1.

259. Wang Y. Vaginal microbiota: potential targets for vulvovaginal candidiasis infection / Y. Wang, Z. Liu, T. Chen // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10(5). – P. e27239. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27239.

260. Wildlife symbiotic bacteria are indicators of the health status of the host and its ecosystem / M. Bravo, T. Combes, F.O. Martinez [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2022. – Vol. 88(1). – P. e0138521. – DOI: 10.1128/AEM.01385-21.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Дизайн исследования .....	31
Таблица 1 – Симптомы, недостаток витаминов, источники витаминов .....	36
Таблица 2 – Микроэлементы, заболевания при их недостаточности, содержание в продуктах питания .....	37
Таблица 3 – Терминология системы Бетесда (пересмотр 2004 г.) .....	43
Рисунок 2 – Возраст (лет) в группах А и В .....	49
Таблица 4 – Характеристика менструальной функции в группах А и В .....	49
Рисунок 3 – Количество лет в группах, прошедшее после первого эпизода БВ .....	50
Таблица 5 – Частота экстрагенитальной патологии в группах обследования .....	51
Таблица 6 – Сравнение частоты гинекологической патологии в группах А и В .....	52
Таблица 7 – Сравнение жалоб между группами с впервые выявленным и рецидивирующим БВ .....	52
Таблица 8 – Анализ пищевого поведения в группах обследования за период 7 дней .....	54
Таблица 9 – Пищевое поведение здоровых женщин и пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим БВ .....	55
Таблица 10 – Предъявляемые жалобы пациенток I группы при первичном обращении .....	59
Рисунок 4 – Предъявляемые жалобы при первом осмотре пациенток I группы .....	60
Таблица 11 – Состав микробиоты влагалища при первичном осмотре пациенток I группы (Фемофлор 16 и мазок урогенитальный) .....	60
Рисунок 5 – Сравнение возраста (лет) в группах исследования на II этапе .....	62
Рисунок 6 – Жалобы пациенток 1 группы при первичном обращении .....	63

Таблица 12 – Лабораторные показатели пациенток 1А подгруппы .....	64
Таблица 13 – Сравнение лабораторных показателей между пациентками 1А подгруппы и 2 группы .....	65
Таблица 14 – Показатели гормонов щитовидной железы в группах .....	67
Таблица 15 – Уровень витаминов и микроэлементов в группах исследования .....	69
Таблица 16 – Исходный уровень альбумина в исследуемых группах .....	71
Рисунок 7 – Исходные уровни альбумина (г/л) у пациенток групп исследования .....	71
Рисунок 8 – Исходный уровень нутритивного индекса (NRI) в группах .....	72
Таблица 17 – Микробный пейзаж влагалищного отделяемого у пациенток 1А и 1В подгрупп до лечения и в группе контроля (2 группа) .....	73
Рисунок 9 – Уровень лактобактерий в группах исследования (КОЕ) .....	73
Рисунок 10 – Сравнение уровня <i>Atopobium vaginae</i> и <i>Gardnerella vaginalis</i> между группами .....	74
Рисунок 11 – Изменения жалоб пациенток I группы после окончания курса терапии (через 6 дней) деквалиния хлоридом .....	76
Рисунок 12 – Оценка терапии после окончания 6-ти дневного курса применения деквалиния хлорида .....	77
Рисунок 13 – Оценка лечения пациенткой и врачом через месяц после окончания терапии .....	78
Таблица 18 – Изменение микробиоты влагалища в динамике .....	78
Рисунок 14 – Динамика изменения ДНК <i>Bacteria</i> в I группе .....	79
Рисунок 15 – Динамика изменения уровня <i>Lactobacillus spp.</i> в процессе терапии .....	80
Рисунок 16 – Средние показатели ДНК <i>Bacteria</i> и <i>Lactobacillus spp.</i> .....	80
Рисунок 17 – Пациентка Г., 39 лет: до (а) и через 1 месяц после лечения (б) .....	81
Рисунок 18 – Пациентка П., 33 года: до (а) и через 1 месяц после лечения (б) .....	81

Рисунок 19 – Диаграмма, демонстрирующая рассеивание пациенток до и после окончания терапии .....	82
Таблица 19 – Сравнение показателей Фемофлор 16 до и после терапии рецидивирующего БВ в подгруппах 1 группы .....	84
Таблица 20 – Показатели крови в процессе терапии в 1А подгруппе .....	85
Рисунок 20 – Сравнение уровня общего белка (г/л) крови в процессе терапии рецидивирующего БВ .....	87
Таблица 21 – Показатели уровня витаминов и микроэлементов на фоне терапии в 1А подгруппе .....	88
Рисунок 21 – Повышение на фоне терапии рецидивирующего БВ уровня витамина В <sub>9</sub> (пг/мл) и снижение показателя гомоцистеина (мкМоль/л) .....	90
Рисунок 22 – Повышение на фоне терапии рецидивирующего БВ уровня Fe (мкМоль/л) и ферритина (нг/л) .....	92
Рисунок 23 – Повышение показателя витамина А (мкг/мл) .....	93
Рисунок 24 – Повышение уровня цинка (мкМоль/л) на фоне терапии .....	93
Рисунок 25 – Повышение уровня кальция (мМоль/л), фосфора (мМоль/л) и магния (мМоль/л) на фоне терапии рецидивирующего БВ .....	94
Рисунок 26 – Повышение уровня хрома (мкг/л) на фоне терапии .....	95
Рисунок 27 – Повышение уровня селена (мкг/л) и марганца (мкг/л) на фоне терапии рецидивирующего БВ .....	96
Таблица 22 – Факторный анализ в популяции .....	98
Таблица 23 – Выделенные факторы из таблицы собственных значений .....	100
Таблица 24 – Факторные нагрузки .....	101
Таблица 25 – Сравнение качественного и количественного состава лактобактерий между пациентками с рецидивирующим БВ и здоровыми .....	104
Таблица 26 – Сравнение качественного и количественного состава лактобактерий между пациентками в подгруппах 1 группы .....	105
Рисунок 28 – Уровень альбумина (г/л) в группах исследования .....	106

Таблица 27 – Изменение уровня альбумина и NRI в 1 и 2 группах .....	107
Рисунок 29 – Показатель NRI до начала терапии .....	107
Рисунок 30 – Уровень альбумина (г/л) в подгруппах 1 группы после лечения .....	108
Рисунок 31 – Показатель NRI в подгруппах после лечения .....	108
Таблица 28 – Исходные показатели микробиоты влагалища у пациенток в раннем переходе к менопаузе .....	110
Таблица 29 – Исходные показатели микробиоты влагалища у пациенток в раннем переходе к менопаузе .....	111
Рисунок 32 – Алгоритм дифференцированного выбора терапии бактериального вагиноза .....	112

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение А****КАРТА УЧЕТНЫХ ПРИЗНАКОВ**

№ \_\_\_\_

**ВИЗИТ 1 – при обращении****I. Общие данные**

Дата заполнения карты (число, месяц, год) \_\_\_\_\_

1. ФИО \_\_\_\_\_

2. Возраст \_\_\_\_\_

**II. Жалобы**

Симптомы	Отсутствуют	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Выделения				
Зуд				
Дискомфорт				
Диспареуния				

(0 – отсутствуют, 1 – легкий, 2 – умеренный, 3 – тяжелый)

**III. Соматические заболевания**

Сахарный диабет	
Ожирение	
Гипотиреоз	
ЖДА	
Другие (указать)	

**IV. Акушерско-гинекологический анамнез**

Menses: \_\_\_\_\_

ПЖ с \_\_\_\_\_ лет

Количество половых партнеров (за всю жизнь) \_\_\_\_\_

Контрацепция не используется / нерегулярная / регулярная

Исходы беременностей

Аборты (количество)	
Выкидыш (количество)	
Замершая беременность (количество)	
Внематочная беременность	
Рождение ребенка (общее количество)	

Начало заболевания (возраст) \_\_\_\_\_

Продолжительность обострения, если заболевание хроническое \_\_\_\_\_

Что провоцирует обострение (половой акт, смена полового партнера, антибиотики, стресс, переохлаждение)

Эффективность ранее проведенного лечения \_\_\_\_\_

Предварительный диагноз \_\_\_\_\_

Рекомендовано лечение \_\_\_\_\_

VI. Бактериоскопическое исследование вагинального секрета (до лечения)

Дата	Le	флора	Gn	Грибы	Ключевые клетки

VII. Данные Фемофлор (фото или скан) при обращении

Сопутствующие гинекологические заболевания \_\_\_\_\_

V. Анамнез заболевания

Продолжительность заболевания \_\_\_\_\_

ФИО пациентки \_\_\_\_\_

**ВИЗИТ 2:** через 5–7 дней после окончания лечения

VI. Оценка эффективности применения антисептика через 5 дней после окончания курса лечения (отметить плюсом один из пунктов)

		Оценка врача	Оценка пациентки
Сразу после применения	Выраженное улучшение		
	Значительное улучшение		
	Незначительное улучшение		
	Отсутствие эффекта		
Через 1 месяц после лечения	Выраженное улучшение		
	Значительное улучшение		
	Незначительное улучшение		
	Отсутствие эффекта		

Оценка жалоб через 5 дней после окончания курса

(0 – отсутствуют, 1 – легкий, 2 – умеренный, 3– тяжелый)

Симптомы	Отсутствуют	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Выделения				
Зуд				
Дискомфорт				
Диспареуния				

VII. Бактериоскопическое исследование вагинального секрета (до лечения)

2 визит (после лечения)

Дата	Le	флора	Gn	Грибы	Ключевые клетки

VIII. Данные Фемофлор (скан, фото)

## IX. Нежелательные реакции, побочные эффекты антисептика

ФИО пациентки \_\_\_\_\_

**ВИЗИТ 3:** через 30 дней после окончания лечения

VI. Оценка эффективности применения антисептика после окончания курса лечения (отметить плюсом один из пунктов)

		Оценка врача	Оценка пациентки
Сразу после применения	Выраженное улучшение		
	Значительное улучшение		
	Незначительное улучшение		
	Отсутствие эффекта		
Через 1 месяц после лечения	Выраженное улучшение		
	Значительное улучшение		
	Незначительное улучшение		
	Отсутствие эффекта		

VI. Оценка жалоб через 30 дней после окончания курса

(0 – отсутствуют, 1 – легкий, 2 – умеренный, 3– тяжелый)

Симптомы	Отсутствуют	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Выделения				
Зуд				
Дискомфорт				
Диспареуния				

## VII. Бактериоскопическое исследование вагинального секрета (после лечения)

3 визит (после лечения)

Дата	Le	флора	Gn	Грибы	Ключевые клетки

## VIII. Данные Фемофлор (скан, фото)

IX. Нежелательные реакции, побочные эффекты антисептика



Утверждаю:

Проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Т.В. Гайворонская

«06» сентября 2025г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в образовательную работу

Наименование предложения **«Дифференцированный подход к терапии бактериального вагиноза».**

**Автор предложения:** аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 Филипович А.В., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 Карахалис Л.Ю.

**Предложение используется** в педагогическом процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 с 01 сентября 2025 г.

**Эффективность предложения:** клиническая лекция направлена на повышения уровня знаний клинических ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов, дает возможность использовать рекомендации по диагностике, клиническому ведению пациенток с впервые возникшим и рецидивирующим бактериальным вагинозом. Лекция помогает лучше понять схемы лечения, а также дальнейшую тактику ведения пациенток с бактериальным вагинозом.

Профессор кафедры

Карахалис Л.Ю.

«06» сентября 2025 г.

Утверждаю: Зам. главного врача по  
акушерско-гинекологической помощи  
ГБУЗ «ККБ №2» МЗ Краснодарского края



Шаповалова О.А.

«10» октября 2025 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения «Алгоритм ведения пациенток с бактериальным вагинозом на этапе предоперационной подготовки».

Автор предложения: Карахалис Л.Ю., Филипович А.В.

Предложение используется в гинекологическом отделении с октября 2025г.

### Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основной для практической работы врачей гинекологического отделения. Алгоритм лечения бактериального вагиноза удобен и эффективен в практической работе с женщинами, планирующими плановое оперативное вмешательство. Позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациенток и риски послеоперационных осложнений.

Заведующая гинекологическим отделением

Аникина Т.А.

Автор предложения

Карахалис Л.Ю.

Дата: 10 октября 2025 г.

Утверждаю:



Главный врач ГБУЗ «Краевая больница №4» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Офлиди К. А.

11 ноября 2025 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения «Алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом на этапе предоперационной подготовки».

Автор предложения: Филипович А.В.

Предложение используется в гинекологическом отделении с ноября 2025 г.

**Эффективность предложения:**

Способ заслуживает положительной оценки. Полученные результаты являются основной для практической работы врачей гинекологического отделения. Алгоритм лечения бактериального вагиноза удобен и эффективен в практической работе с женщинами, планирующими плановое оперативное вмешательство. Позволяет оптимизировать тактику ведения данных пациенток и снизить риски послеоперационных осложнений.

Заведующий гинекологическим отделением

Тихомирова Е.А.

Автор предложения

Филипович А.В.

Дата: 11.11.2025 г.