ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРТСВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАН НАНЬ

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА НА ОСНОВЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЛОНИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЛАКТОБАКТЕРИЙ ЕСТЕСТВЕННЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Н.А.Жаркин

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент Т.Н.Савченко

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗД	ОРОВЬЕ
ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза	15
1.2. Роль лактобактерий в поддержании микроэкологии влагалища с кли	нической
точки зрения	19
1.3. Этиопатогенез бактериального вагиноза	21
1.4. Лечение бактериального вагиноза: проблемы и перспективы	25
ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	34
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток	34
2.2. Микробиологическая характеристика влагалищного биотопа	
2.3. Первый этап лечения и его результаты	42
2.4. Результаты восстановления микрофлоры влагалища в группе сравнения	43
ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧ	ІЕБНЫХ
ФАКТОРОВ СОЛЕНОГО ОЗЕРА ЭЛЬТОН НА ВТОРОМ ЭТАПЕ ЛІ	ЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОК С БВ	50
3.1. Основные физико-химические и биологические характеристики	
факторов озера Эльтон.	50
3.2. Методика бальнеотерапии с целью восстановления микробиоценоза в	
при бактериальном вагинозе	
3.3. Результаты применения природных лечебных факторов озера Эльтон у б	
рецидивирующим бактериальным вагинозом	
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	
4.1. Особенности нарушения колонизационной резистентности лакто	-
влагалища у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом	
4.2. Результаты лечения рецидивирующего бактериального вагиноза в	
сравнения.	
4.3. Метод восстановления влагалищного биоценоза с использованием пр	-
бальнеологических факторов (грязь и рапа) озера Эльтон.	
4.4 Результаты клинической оценки влияния бальнеотерапии на колониза	-
резистентность лактобактерий у пациенток с рецидивирующим бактер	
вагинозом	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее ярким проявлением дисбиоза влагалища, представляя собой инфекционный невоспалительный синдром, формирующийся на фоне нарушения микроэкологии влагалища. [30; 70; 95; 96;116].

Среди небеременных пациенток, обращающихся с жалобами на обильные влагалищные выделения, БВ диагностируется в 95% случаев [12]. Усиленный интерес исследователей к этой проблеме обусловлен взаимосвязью БВ с бесплодием, угрозой выкидыша, преждевременными родами, несвоевременным излитием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами в послеродовом периоде, а также цервикальной неоплазией [7; 38; 62; 107; 121; 136].

Одной из важнейших проблем является высокая частота рецидивов БВ, достигающая 80 – 90% случаев через 12 месяцев после традиционной комплексной двухэтапной терапии [8; 28; 55; 71; 75; 78; 109] Среди причин столь частого рецидивирования особое место принадлежит формированию «бактериальных» пленок, сопровождающих БВ в 90% случаев и значительно осложняющих процесс лечения [4; 10; 39; 100; 106].

По данным ряда авторов, эффективному разрушению микробных биопленок могут способствовать лактобактерии [78]. Однако применение пробиотиков, содержащих лактобактерии не снижают частоту рацидивов БВ, что обусловливает снижение качества жизни и репродуктивного потенциала пациенток. В связи с этим снижение частоты рецидивов БВ является актуальной задачей современной гинекологии.

Таким образом, сложившаяся тенденция к росту заболеваемости БВ и крайне неблагоприятное его влияние на репродуктивное здоровье женщины требуют разработки и внедрения в практику патогенетически обоснованных методов лечения, обеспечивающих профилактику рецидивов БВ.

Степень разработанности темы исследования

Не вызывает сомнений необходимость двухэтапной терапии бактериального [29: 59]. вагиноза Если содержание первого этапа лечения В виде противомикробной терапии для элиминации условно-патогенной флоры признано абсолютно необходимым началом лечения, то относительно второго этапа нет единого мнения в его проведении. Использование пробиотиков и попытка подкисления влагалищной среды не приводит к ожидаемой длительной ремиссии [71; 95; 96]. Применение преформированных физических факторов также имеет ограниченные возможности из-за трудностей широко их внедрения [60; 86; 88; 103; требует разработки новых, Вышеизложенное более доступных эффективных подходов к лечению и профилактике рецидивов БВ.

Цель исследования

Снизить частоту рецидивов бактериального вагиноза у небеременных женщин путем восстановления пула лактобактерий как доминирующей флоры нормального биоценоза влагалища.

Задачи исследования

- 1. Уточнить особенности нарушения колонизационной резистентности лактобактерий влагалища у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом.
- 2. Разработать метод восстановления влагалищного биоценоза с использованием грязи и рапы (бромного рассола хлоридно-магниево-натриевого состава с содержанием бишофита) озера Эльтон.
- 3. Изучить действие природных бальнеологических факторов озера Эльтон на состояние колонизационной резистенции лактобактерий влагалища у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом.
- 4. Провести клиническую оценку влияния бальнеотерапии на восстановление пула лактобактерий влагалища в сравнении с известными методами ремоделирования микроэкосистемы влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе.

Научная новизна

Впервые исследовано влияние грязи и рапы (бромного рассола хлоридно-магниево-натриевого состава с содержанием бишофита) озера Эльтон на состояние лактобациллярной резистентности влагалища у небеременных женщин с бактериальным вагинозом. Разработан новый этапный метод лечения пациенток с БВ, в котором в качестве второго этапа применена комплексная бальнеотерапия природными лечебными факторами озера Эльтон, обеспечившая восстановление пула лактобактерий влагалищного биотопа. Проведена сравнительная оценка эффективности предложенного метода в профилактике рецидивов бактериального вагиноза.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Разработанный метод бальнеотерапии как второй этап лечения позволяет восстановить пул лактобактерий влагалищного биотопа, что обеспечивает снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза через год после лечения в 3,5 раза, повышение качества жизни пациенток за счет устранения клинических симптомов заболевания.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое и лабораторное обследование 320 небеременных женщин репродуктивного возраста, обратившихся в женскую консультацию с жалобами на обильные выделения из влагалища. Клиническое обследование пациенток проводили в период с 2014 по 2016 гг. на базе женской консультации ГУЗ «Клинический родильный дом №2» г. Волгограда. Лабораторные исследования клинических материалов проведены в лаборатории клиники «Академическая» (зав. лабораторией Сухорукова А.С.). Диагноз «бактериальный вагиноз» был верифицирован у 107 человек из 320.

Исследование состояло из 2-х разделов: оценки диагностических тестов бактериального вагиноза и последующей сравнительной характеристики эффективности разных схем терапии рецидивирующего бактериального вагиноза. У 107 пациенток с БВ была проведена 2-х этапная терапия: на первом этапе

антибактериальными и антианаэробными препаратами, а на втором – восстановление микробиоценоза влагалища.

Все обследованные были разделены на 2 группы. В группу сравнения вошла 51 пациентка, которым с целью восстановления микробиоценоза половых путей применяли пробиотик, содержащий лактобактерии *Lactobacillus casei rhamnosus LCR35* в сочетании с питательной средой и молочной кислотой (I группа). Основную группу из 56 человек составили пациентки, которым на втором этапе лечение проводили при помощи бальнеологических факторов (грязи и рапы) (II группа).

Критерии включения в исследование явились: возраст от 18 до 45 лет, наличие бактериального вагиноза, верифицированного наличием патологического характера выделений, увеличением рН влагалища больше 4.5, соответствием заключения микроскопии окрашенного мазка по Граму и картине БВ по критериям Ньюджента 7-10 баллов (Таблица 1).

Таблица 1. Оценка морфотипа бактерий (Nugent R.P., 1991)

Баллы	Морфотип	Lactobacilli	Морфотип	Gardnerella	Морфотип С	Mobiluncus	
	A		В				
0	Более 30-ти м	орфотипов	5-30 морфотипов		Нет морфотипов		
1	5-30		1 морфотип	1 морфотип		1 морфотип	
2	1-4 морфотипа		1-4 морфотипа		1-4 морфотипа		
3	1 морфотип		5-30 морфотипов		5-30 морфотипов		
4	5-30 морфотипов		Более 30-ти морфотипов		Более 30-ти морфотипов		

Результат исследования оценивался по сумме баллов (A+B+C) и интерпретировался следующим образом:

- 0-3 балла нормальный (физиологический) микробиоценоз
- 4-6 баллов промежуточный микробиоценоз

• 7-10 баллов – бактериальный вагиноз

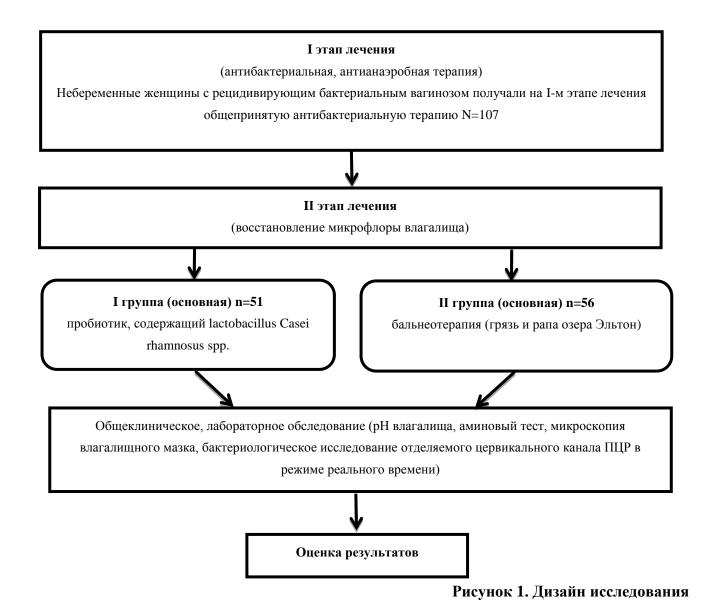
Критерии исключения: беременность, наличие острого воспалительного процесса органов малого таза, гонококковая, трихомонадная, хламидийная, уреаплазменная, микоплазменная, вирусная (герпес, ВПЧ) и грибковая инфекции.

Клиническим материалом для микробиологического исследования явилось отделяемое заднего и боковых сводов влагалища, полученного при осмотре с помощью гинекологического зеркала. Материал получали с помощью ложки Фолькмана или желобоватого зонда для микроскопического исследования. Из канала шейки матки отделяемое получали с помощью стерильной цитощетки, которую вводили в цервикальный канал на глубину 1,5 см и одноразовых зондов для исследования методом ПЦР. Биоматериал для ПЦР-исследования помещали в пробирки типа Эппендорф (США), содержащие транспортную среду объемом 1,5 мл. Для микроскопического исследования клинический материал из влагалища помещали на 2 предметных стекла:

- для окраски 1% раствором метиленового синего и традиционной световой микроскопии;
- для окраски по Граму и расширенной микроскопии с целью определения критериев бактериального вагиноза (по Nugent). Высушенные на открытом воздухе препараты направлялись в лабораторию.

Микроскопическое исследование нативных препаратов проводилось сразу после получения клинических материалов.

Протокол исследования рассмотрен и одобрен Региональным Этическим Комитетом (протокол № 183-2013 от 04 октября 2013 года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



С целью оценки общего состояния и установления диагноза использовали следующие данные: жалобы, анамнез, объективное обследование, специальный гинекологический осмотр (осмотр наружных половых органов, осмотр с применением гинекологических зеркал, бимануальное влагалищное

исследование).

Определение рН влагалища

Для определения рН влагалища применяли индикаторные тест-полоски со шкалой (интервал 4,0-7,0; шаг 0,3-0,5; «Фармаско», Украина) или специальные индикаторные перчатки. При рН влагалища более 5,0 менялась по цвету индикаторная часть полоски. Значение рН фиксировалось по соответствующей приведенной шкале на упаковке.

Аминовый тест

Каплю отделяемого влагалища помещали на предметное стекло, добавляли каплю 10% раствора КОН. Проявляющийся при этом запах аммиака оценивали немедленно после добавления щелочи.

Микроскопические методы исследования

Для изучения состояния вагинального микроценоза, а также с целью диагностики трихомонадной или гонорейной инфекции (В соответствии с требованиями Приказа МЗ СССР № 936 от 12.07.85. "Об унификации лабораторных методов исследования в диагностике гонореи и трихомониаза", Приказа МЗ СССР № 1570 от 04.12.86. "Об улучшении выявления больных гонореей и трихомониазом в акушерских и гинекологических отделениях (палатах, кабинетах), женских консультациях и урологических кабинетах поликлиник", Приказа МЗ РФ № 415 от 20. 08.2003 "Гонококковая инфекция") проводили микроскопическое исследование вагинального, цервикального и уретрального отделяемого. Для проведения микроскопического исследования окрашенных препаратов клинический материал из уретры, влагалища и цервикального канала помещали на два предметных стекла. Одно стекло предназначалось для окрашивания по Граму, второе - метиленовым синим. Окраска метиленовым синим дает окрашивание клеточных элементов и бактерий в один и тот же цвет. дифференцировать Окраска ПО Граму позволяет В препарате розовые (грамотрицательные) и фиолетовые (грамположительные) микроорганизмы. При микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого одновременно с поиском трихомонад, гонококков, дрожжеподобных грибов рода Candida оценивали количество лейкоцитов, качественный состав микрофлоры (массивное

количество микрофлоры с преобладанием облигатных анаэробов, полное отсутствие или небольшое количество лактобацилл, многослойный плоский эпителий, поверхность которого покрыта адгезированными бактериями - «ключевые» клетки).

При этом качественная оценка микрофлоры проводилась по морфотипам и тинкториальным свойствам, количественная - согласно критериям Ньюджента [133] в модификации А.С. Анкирской [3]. Это стандартизованная система оценки микробиоценоза влагалища, основанна на подсчете в вагинальном отделяемом трех бактериальных морфотипов, таких как крупные грамположительные бактерии (лактобациллы), небольшие грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (Gardnerella vaginalis И анаэробные бактерии) грамотрицательные или грамвариабельные бактерии (например, Mobiluncus). Метод Ньюджента позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, проявляющиеся в исчезновении нормальных лактобацилл и доминировании Gardnerella и анаэробов, а также Mobiluncus. Оценка проводилась по шкале от 0 до 10, в зависимости от количества микроорганизмов в поле зрения светового микроскопа.

Исследование методом ПЦР в режиме «реального времени»

Для диагностики бактериального вагиноза использовали тест «Фемофлор» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) для количественного определения ДНК ассоциированных с бактериальным вагинозом бактерий: Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Ureaplasma urealiticum, Mycoplasma hominis, Prevotella spp., Megasphera spp. и др. микроорганизмов, а также Lactobacillus spp. и общего количества бактерий. В основу метода положена комплексная количественная оценка состава микрофлоры влагалища по отношению к общему количеству микроорганизмов и количеству лактобацилл. Абсолютные и относительные показатели рассчитывались с помощью программного обеспечения приборов для ПЦР РВ (ДТ96) на основании номера «порогового» цикла, на котором прибор начинал регистрировать положительную реакцию: чем больше количество

микроорганизмов присутствовало в биопробе, тем раньше наступал «пороговый» цикл. Количество ДНК микроорганизма в образце выражали в геномэквивалентах, которое пропорционально количеству микроорганизмов. биоматериала является достаточное Показателем адекватности получения количество геномной ДНК человека в пробе, источником которой являются эпителиальные клетки, попадающие в пробу при правильной технике взятия биоматериала. Относительное количество микрофлоры представлено разницей десятичных логарифмов количества соответствующей группы микроорганизмов и общей массы. Организация работы ПЦР-лаборатории, бактериальной оборудование и материалы соответствовали Методическим указаниям МУ 1.3.2569-09.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ полученных результатов, представленных как среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка (m), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 6,1 [68].

Для выявления различий в исследуемых группах применялся параметрический t-критерий Стьюдента. Критическое значение t-критерия Стьюдента равнялось 1,977 при уровне значимости α = 0,05, что является общепринятым в медико-биологических исследованиях. Для анализа таблиц сопряженности использовали метод Фишера [24; 68].

Сравнения распределений признаков двух выборок проверялось по критериям Т-теста Манна-Уитни, согласия Пирсона в программе STATISTICA 6.0. Взаимосвязи различных переменных изучали с помощью корреляционного анализа (высчитывали коэффициент корреляции г с помощью встроенной функции в Microsoft® Office Excel). В литературе по математической статистике зависимость между изучаемыми объектами существует, если г ≥0,7. Однако, в медицинских экспериментах г зачастую меньше 0,7, поэтому достоверность различий (значимость коэффициента корреляции г) в динамике лечения и между

различными группами больных оценивали по t-критерию Стьюдента со степенью свободы (n-2) (n — количество обследованных) и уровнем значимости р. Различия считались статистически достоверными при p<0,05 или при степени доверительной вероятности 95% и выше .

Для категориальных переменных строили таблицы сопряженности и применяли Хи-квадрат (χ^2). При частотах меньше 10 использовали χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Положения, выносимые на защиту

- 1. Лактобактерии, содержащиеся в пробиотических средствах для лечения бактериального вагиноза обладают низкой колонизационной резистентностью, что обусловливает высокую частоту рецидивов заболевания.
- 2. Применение природных бальнеологических факторов озера Эльтон на втором этапе лечения пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом обеспечивает повышение колонизационной резистентности собственных лактобактерий, сопровождается снижением обсемененности ассоциантами БВ и подавлением роста аэробных условно-патогенных микроорганизмов во влагалишном биотопе.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность диссертационного исследования и обоснованность выводов подтверждается достаточным объемом выборки, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных и соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения научного исследования доложены и обсуждены на 17-й Поволжской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье женщин» (Волгоград, 2015); 24-м Европейском конгрессе акушеров-гинекологов (Турин, Италия, 2016), Региональной научно-практической конференции «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, январь 2017), 23-м

Международном конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, реомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов исследования на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 94 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка сокращений и списка литературы. Библиография содержит 152 наименования, из них 48 — зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 14 рисунками.

ГЛАВА 1. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) или дисбиоз влагалища представляет собой мультифакторный, невоспалительный синдром, связанный с нарушением биоценоза влагалища и характеризующийся замещением дефицита лактобактерий условно-патогенными анаэробными микроорганизмами. При БВ общее количество бактерий увеличивается до 10^9 - 10^{10} КОЕ/мл, в то время как в нормальной вагинальной экосистеме составляет 10^5 - 10^6 КОЕ/мл [12; 59; 79; 109].

Клиническая картина БВ более чем у 90% женщин проявляется длительными обильными белями из половых путей, зачастую с неприятным «рыбным» запахом. Количество белей в сутки может достигать 20 мл, (при физиологической норме — до 2 мл в сутки). Вдвое реже имеют место ирритативный синдром и, крайне редко, патологические кровотечения и дизурия (4,5%). Среди других симптомов следует отметить жжение в области преддверия влагалища (до 30%), в половине случаев сочетающееся с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [38; 59; 146].

Е.Ф. Кира [29] установил, что одной из особенностей клинических проявлений БВ является формирование эмоционального дистресс-синдрома. Так, у 79% женщин с длительными выделениями из влагалища при БВ наблюдаются нервно-психические расстройства в виде повышенной тревожности, навязчивых страхов, повышенной конфликтности на работе и в семье, общая слабость, бессонница, а также снижение либидо, отсутствие оргазма, боязнь половой близости.

Необходимо отметить, что клиническая картина БВ характеризуется затяжным рецидивирующим течением и может сохраняться в различной степени выраженности на протяжении нескольких лет [70]. В ряде случаев воспаление протекает настолько малозаметно, что выявляется уже на стадии

сформировавшейся картины бесплодия у конкретной женщины [47]. Вполне очевидно, что масштаб проблемы БВ определяет его бессимптомное течение, по меньшей мере, у каждой второй женщины [8; 76; 134].

Общеизвестно, что длительно существующий дисбаланс микроэкологии вагинального биотопа значимо снижает качество жизни женщины, нарушая ее репродуктивные планы, а так же увеличивает риск осложнений при вынашивании [38: 69; 121; 138]. Установлена беременности взаимосвязь самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, несвоевременным вод. излитием околоплодных внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами в послеродовом периоде, а также бесплодием и развитием цервикальных неоплазий [12; 105; 150]. Кроме того, на фоне дисбиоза возрастает риск заражения ИППП, ВИЧ, воспалительными заболеваниями органов малого таза и снижается эффективность ЭКО [33; 39; 121; 145; 151].

Интересным обстоятельством, заслуживающим пристального внимания и дифференцированного подхода к лечению, является сочетание БВ с вагинитом у каждой четвертой пациентки с патологическими выделениями из половых путей [80; 89]. Эти данные подтверждают и зарубежные исследователи, которые установили, что БВ лишь у 26% женщин протекает в качестве самостоятельного заболевания в классической форме. У остальных же 74% выявлено сочетание его с инфекциями, передаваемыми половым путем: хламидийной, герпесвирусной, с инвазией грибов рода *Candida*, ВПЧ, а также *Mycoplasma genitalium* [140]. В связи с этим признается существование двух форм влагалищного дисбиоза: классического и БВ как маркера других урогенитальных инфекций. Во втором случае характерные проявления дисбиоза могут сочетаться с воспалительной реакцией со стороны слизистой оболочки влагалища [112; 114].

Поскольку сочетание БВ и вагинита обнаруживается у каждой четвертой пациентки с патологическими выделениями из половых путей, для более полной оценки микробного пейзажа влагалища помимо диагностики БВ признано

целесообразным обследование на наличие другой условно-патогенной флоры как специфической так и неспецифической этиологии [2; 109; 116;].

Рядом исследователей было подтверждено, что БВ не является заболеванием, передающимся половым путем, поскольку был выявлен у девственниц подросткового возраста, однако носит сексуально-зависимый характер [30; 39; 135; 151].

Важно отметить, что диагноз «бактериальный вагиноз» относительно недавно выделен в самостоятельную нозологическую форму, в связи с чем истинную частоту встречаемости его установить сложно из-за отсутствия четкой рубрикации. Более того, почти у половины пациенток заболевание протекает бессимптомно [19; 75; 76]. Тем не менее, по данным отечественных и зарубежных источников частота встречаемости БВ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 4% до 87% и зависит от обследуемого контингента [10; 72]. Другие авторы указывают на еще большую частоту БВ, достигающую 95% среди небеременных пациенток, обращающихся с жалобами на обильные влагалищные выделения [2; 115].

Известно, что после первого эпизода БВ рецидивирует как минимум у каждой 4-й женщины. Данный показатель увеличивается вдвое в первые 6 месяцев после лечения, достигая 50%, а по мнению ряда авторов - 70 %. Через 12 месяцев частота рецидивирования достигает 80 – 90% [28; 63; 78; 109].

Для адекватной диагностики БВ во всем мире используют две системы – критерии Р. Амселя [132] и Р. Ньюджента [133], основанные на анализе клиниколабораторных данных [132]. В тоже время, такие жалобы, как патологические выделения, зуд, жжение, раздражение, диспареуния, на основании которых многие клиницисты все еще устанавливают диагноз «бактериальный вагиноз», не характерны для БВ, а скорее служат проявлением других, присоединившихся к БВ, вагинальных инфекций [116]. Однако, ограниченная чувствительность

критериев Амселя наряду с частым бессимптомным течением БВ требует применения более точных методов диагностики для подтверждения диагноза.

В настоящее время высокоэффективным для верификации БВ считают метод ПЦР в режиме реального времени («Real Time») при помощи системы «Фемофлор». Данный метод позволяет с большой точностью обнаружить дисбиоз у пациенток с клиническими симптомами урогенитальных заболеваний, что позволяет оптимизировать назначение антибактериальной терапии. Тестсистема «Фемофлор» дает возможность вовремя обнаружить заболевание у женщин, не имеющих явных клинических симптомов урогенитальных инфекций. Очевидно, наибольшее практическое значение применение тест-системы «Фемофлор» имеет в случаях стертого или бессимптомного течения заболеваний влагалища [1; 38; 70; 128; 141; 151]. В отличие от бактериологического метода исследования, он позволяет выявлять представителей анаэробной флоры и культивировать *Atopobium vaginae*, который играет весомую роль в генезе БВ [28; 77; 125; 144].

Установлено, что стандартная двухэтапная БВ, схема лечения заключающаяся в антибактериальной терапии на I этапе и восстановлении микрофлоры влагалища на II, является необходимым, но не достаточным условием обеспечения колонизационной резистентности влагалища предотвращения рецидивов заболевания. По этой причине все чаще отмечаются рецидивирующие формы заболевания и растет число случаев неэффективной терапии [32; 109].

В связи с этим считается, что профилактика рецидивов БВ заключается исключительно в восстановлении биоценоза влагалища [66; 69; 70]. Более того, по мнению А.М. Савичевой с соавт. [79] и М.А. Юдиной [104], необходимо стремиться к созданию условий для роста именно собственных лактобактерий, увеличение числа которых может способствовать восстановлению их

колонизационной резистентности и, как следствие, профилактике рецидивирования.

Однако в литературе нет единого мнения о методах профилактики рецидивов БВ у небеременных женщин, что требует дальнейшего изучения и поиска новых решений данной проблемы.

1.2. Роль лактобактерий в поддержании микроэкологии влагалища с клинической точки зрения

Биотоп влагалища микрофлора представляют собой И его сбалансированную систему, где кислая среда вагинального секрета регулирует наличие микробных агентов, а микрофлора, в свою очередь, ответственна за кислотность содержимого влагалища. Кислая среда в условиях нормофлоры влагалища обеспечивает его колонизационную резистентность (КР), которая заключается в совокупности биомеханизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микробиоты. КР формирует надежные механизмы защиты от инвазии патогенных возбудителей, а также чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов и миграцию их за пределы своих экологических ниш [56; 65; 76; 119].

При физиологической норме реакция влагалищного содержимого колеблется от 3,8 до 4,5, и только в этих условиях в биотопе преобладают лактобактерии [81; 95; 111]. При этом особое место в микробном пейзаже влагалища принадлежит микроаэрофильным лактобактериям (палочки Додерлейна), число которых может достигать 109 КОЕ/мл [69; 117]

На долю лактобацилл (Lactobacillus spp.), по мнению одних авторов, приходится 95-98% всей микробиоты влагалища, причём 96% из них являются H_2O_2 -продуцирующими штаммами [14; 148; 151]. По мнению других, Lactobacillus spp. у женщин репродуктивного возраста колонизируют генитальный тракт в 92% случаев и являются антагонистами по отношению к другим бактериям не только за счет продукции перекиси водорода, но и за счёт

синтеза молочной кислоты, лактоцидина, ацидофилина, лактоцина-В и бактериоцинов [79].

Достоверно доказано, что на качество микроэкологии влагалища влияет как общее количество лактобактерий, так и соотношение их различных видов [13; 76]. Так, из 20 идентифицированных видов лактобактерий, способных колонизировать урогенитальный тракт женщин, до 90% всех микроорганизмов представлены четырьмя видами доминирующих лактобактерий: *L. jensenii, L. crispatus, L. gasseri,* или *L. iners.* Содержание других видов лактобактерий, в основном, малочисленно. Важно отметить, что у пациенток, страдающих БВ, преобладание *L. gasseri* и *L. iners* (на фоне дефицита штаммов лактобактерий *L. crispatus* и *L. jensenii*) обнаруживают чаще в 4 раза [77; 78; 113; 131].

Преобладание в биоценозе влагалища лактобактерий и оптимальные для их размножения условия являются важной составляющей колонизационной резистентности генитального тракта. Данное равновесие носит непостоянный характер из-за слабых адгезивных свойств лактобактерий, не способных оказывать сопротивление патогенной микрофлоре [148]. По данным В.Е. Балан и соавт. [70], при БВ пул лактобактерий почти полностью замещается условнопатогенной, главным образом, анаэробной микрофлорой.

Вместе с тем установлено, что лактобациллы обеспечивают защиту экосистемы влагалища за счет стимуляции местного и общего иммунитета, а также выработки эндобиотиков [39; 59; 82]. С другой стороны, лактобактерии способны объединяться в биоплёнки, формируя выраженный фактор защиты влагалища от инвазии патогенных микроорганизмов. Лактобациллярная биоплёнка предотвращает адгезию даже возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Можно предположить, что по этой причине заболевание возникает не при каждом половом контакте с носителем [148].

Превалирующая роль лактобацилл, населяющих генитальный тракт, обеспечивается высоким содержанием эстрогенов, способствующих накоплению

во влагалище гликогена, являющегося наиболее подходящим субстратом для размножения лактобактерий. Последние, в свою очередь, расщепляют гликоген с дальнейшей выработкой молочной, уксусной и летучих жирных кислот. Эти продукты жизнедеятельности гликогена сохраняют рН среды на оптимальном уровне, препятствуя размножению условно-патогенных микроорганизмов. [71; 77]. Установлено, что лактобактерии выделяют во внеклеточную среду экзополисахариды, способствующие их адгезии на эпителий слизистой оболочки, достигая тем самым постоянство мукозального слоя слизистых и резистентность к условно-патогенным микроорганизмам [152].

В.М. Абрамовым и соавт. [72] изучена роль влагалищных лактобацилл матери в формировании микробиоценоза желудочно — кишечного тракта новорожденного ребенка. В результате было установлено наличие корреляционной зависимости частоты встречаемости доминирующих видов лактобацилл у здоровых женщин и у их новорожденных. Авторы доказали факт вертикальной передачи штаммов лактобацилл от матери к ребенку, что еще раз подчеркивает актуальность благополучной микроэкологии влагалищного биотопа у женщины.

Таким образом, эпителий влагалища представляет собой экологическую нишу для многочисленных микроорганизмов, отличающуюся своей динамичностью. По этой причине в микробных сообществах периодически варьирует количество и вирулентность отдельных микроорганизмов. Однако, в ряде случаев эти вариации могут приобретать патологический характер, завершаясь развитием клинически выраженного заболевания [71; 147].

1.3. Этиопатогенез бактериального вагиноза

БВ представляет собой мультифакторный синдром. Как известно, специфических возбудителей БВ не существует, а этиологическим фактором нередко являются анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [30; 77; 116; 121]. Исследования микробиоценоза свидетельствуют, о том, что общее

количество микроорганизмов влагалищного биотопа при физиологической норме соответствует 10^5 - 10^6 КОЕ/мл, в то время как при БВ может увеличиваться до 10^9 - 10^{10} КОЕ/мл [71].

Описан ряд БВ-ассоциированных бактерий: Atopobium vaginae, Megasphaera, Leptotrichia amnionii; Prevotella (Bacteroides), Mobiluncus, Peptostreptococcus, Fusobacterium, а также Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealiticum и Mycoplasma hominis [63; 101; 109; 121].

Atopobium vaginae является составляющей таксономической группы, ранее известной как «анаэробные лактобациллы», а в настоящее время считается высокоспецифичным маркером БВ, поскольку практически не встречается среди здоровых женщин [137]. Данный факт имеет очень важное значение для диагностики бессимптомной формы заболевания [52; 67].

Интересно, что содержание облигатных анаэробов при БВ может возрастать в 1000 раз и более, не вызывая при этом типичную картину воспаления, что объясняют изменением функциональной активности лейкоцитов в присутствии *Gardnerella vaginalis* [122; 129].

Кроме того, факторы развития БВ подразделяют на эндогенные, поведенческие и ятрогенные. К эндогенным относят изменения содержания гормонов (беременность, заболевания), менопауза, дисгормональные заболевания соматические (B TOM числе патологические изменения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, острые хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы), снижение иммунитета (перенесенные инфекционные и воспалительные заболевания). Поведенческие факторы включают сексуальный дебют, местное применение спермицидов, партнеров, синтетическое наличие нескольких половых чрезмерно утягивающее белье, частые спринцевания, постоянное использование тампонов. Наиболее значителен вклад в развитие БВ ятрогенных факторов в виде неконтролируемого антибиотиков, назначения антисептиков, противокандидозных средств, кортикостероидов, цитостатиков и др. [19; 70; 76; 93; 110].

Доказана корреляционная связь между появлением БВ и сексуальным поведением: число половых партнеров, раннее начало половой жизни и др. Установлено, что количество половых партнеров является наиболее важным фактором для развития БВ, нежели кратность половых контактов [108]. Исследователи доказали, что лечение половых партнеров пациенток с БВ не оказывает влияния на частоту рецидивов заболевания, а использование презервативов в течение 6 месяцев уменьшает клинику БВ [139].

Существует так же мнение, что формирование БВ представляет собой проявление системного дисбиотического процесса у женщин с хронической патологией [15].

Одним из ключевых звеньев патогенеза БВ является увеличение рН секрета. Установлено, эпителий обладает вагинального что влагалиша карбоангидразной активностью, что выражается способностью данного фермента регулировать концентрацию водородных ионов и осмолярность влагалищной жидкости [59]. Одним из важнейших микроэлементов, определяющих состав вагинального секрета, является железо. При БВ его уровень снижается по сравнению с нормой, равно как содержание глюкозы и кальция, а содержание натрия и хлоридов, напротив, повышается. Уменьшение концентрации во влагалищной жидкости таких осмотически активных веществ, как глюкоза и мочевина способствует появлению обильных жидких выделений гипергидратации. Тем не менее, первичность изменения рН остается дискутабельной Предположительно, ДО настоящего момента. гибель лактобактерий подавляет синтез молочной кислоты и, как следствие, сдвигает рН в щелочную сторону [2; 14].

Размножение анаэробных бактерий потенцирует синтез протеолитических ферментов, которые при взаимодействии с белками влагалищного биотопа

образуют полиамины. Последние трансформируются в диамины: путресцин и кадаверин, обеспечивающие специфический запах «тухлой рыбы» отделяемому влагалища при БВ [38; 63].

Для БВ характерно резкое снижение количества лактобацилл вплоть до их отсутствия с доминированием облигатно-анаэробных видов условно-патогенных микроорганизмов [29]. Повышение колонизации *Gardnerella vaginalis* с последующей их адгезией на эпителий влагалища является триггером в формировании «ключевых клеток» [122; 127; 131].

Являясь результатом жизнедеятельности облигатных анаэробов, нитрозамины выполняют роль коферментов канцерогенеза. С другой стороны, при цервикальных неоплазиях онкобелок Е7, вызывая иммуносупрессию на местном уровне, способствует усиленному росту условно-патогенных микроорганизмов [33;123; 139].

Accoциации Gardnerella vaginalis, заполняющие недостаток лактобактерий, синтезируют дополнительные факторы такие агрессии как ваголизин, являющийся цитотоксически активным для эпителиалия влагалища и шейки матки, и увеличивающий активность гарднерелл в 256 раз. При этом L. iners не погибают, а демонстрируют способность к смене питательного субстрата. Кроме того, данный вид лактобактерий вырабатывает токсин – холестерин-зависимый pH=4,5-6)цитолизин, который условиях слабой кислотности (при вырабатывается в 6 раз активнее, чем при pH \leq 4,5 [131].

Установлено, что прогрессивный цитолиз эпителиальных клеток влагалища вследствие его колонизации бактериями рода *Bacteroides*, способствует избыточной выработке углеводов, расщепление которых происходит посредством масляно-кислого брожения и образования таких жирных кислот как сукцинат, ацетат и бутират. В результате вышеописанные кислоты ещё больше способствуют разрушению эпителиоцитов влагалища но, вместе с тем, оказывают иммуномодулирующий эффект путем ингибирования хемотаксической и

фагоцитарной способности лейкоцитов, препятствуя развитию воспалительной реакции [101].

Было установлено, что при БВ наблюдаются атрофические процессы в слизистой оболочке влагалища, которые обусловлены интенсификацией апоптоза и подавлением пролиферативной активности клеток эпителия, что и способствует нарушению микроэкологии вагинального биотопа. Л.В. Штро [102] выявила, что у больных с БВ имеются нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижающие активность антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) как на системном уровне, так и на уровне секрета влагалища. Эти данные согласуются с мнением Е.Ф. Киры [29], который в своих работах выявил снижение содержания антиоксиданта церуллоплазмина в вагинальном секрете.

Очевидно, что дополнительным фактором патогенеза БВ служит активизация свободно-радикального окисления в условиях антиоксидантной недостаточности, что наряду с другими причинными факторами может способствовать рецидивированию процесса.

Таким образом, сложный патогенез БВ, включающий устойчивые нарушения биохимического состава вагинального секрета с преобразованием среды влагалища из слабокислой в щелочную носит устойчивый характер и требует комплексного подхода к терапии.

1.4. Лечение бактериального вагиноза: проблемы и перспективы

В России в настоящее время активно применяют двухэтапный метод лечения БВ, разработанный Е. Ф. Кирой в 1995 г. и заключающийся в ликвидации возбудителей БВ на первом этапе и восстановлении микробиоценоза влагалища на втором. Конечной целью этого метода является создание благоприятных условий для микробиоты влагалищной среды, что в последующем может предупредить рецидивы заболевания [62; 70; 71]. Эффективность данного метода, подтверждается результатами 5-го Российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения

вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии» (БИОС-2, 2014) [56; 77].

Согласно Европейским стандартам диагностики и терапии заболеваний, передающихся половым путем БВ подлежит терапии в трех случаях: наличие жалоб, клинических проявлений БВ и у беременных с отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание и др.), независимо от того, есть клинические проявления или нет [76].

На первом этапе, включающим антибактериальную терапию (общую и или местную), долгие годы «золотым стандартом» лечения считали метронидазол и клиндамицин. Однако исследования последних лет показали, что после лечения данными антианаэробными препаратами БВ рецидивирует уже через 1 месяц как минимум у 25% пациенток, через 6 месяцев - у 50%, через год – у 80-90% [72; 78; 109].

Высокая частота рецидивирования БВ может быть связана с развитием микрофлоры, устойчивой к метронидазолу, а также с образованием микробных биопленок, противостоящих действию препарата на гарднереллу, которая тоже БВ оказывается резистентной. Терапия клиндамицином приводит значительному подавлению роста лактобактерий и других представителей нормофлоры. В конечном итоге через 3-4 месяца вновь обнаруживается рост условно-патогенных микроорганизмов и, как следствие, рецидив БВ [4; 10; 93; 106]. Кроме того установлено, что применение вышеперечисленных препаратов в 16-24% случаев провоцирует развитие кандидозного вульвовагинита. В связи с этим некоторые авторы отдают предпочтение в лечении БВ препаратам местного действия [91].

Так, положительный клинический эффект при лечении БВ отмечен в результате применения вагинальных свечей «Гексикон», содержащих в своем составе хлоргексидина биглюконат и основу – полиэтиленоксид. Препарат имеет способность сохранять рост влагалищной лактофлоры, что позволяло исключить

лечения [10]. введение пробиотиков на втором этапе Однако другие исследователи в ходе сравнительного изучения эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола В виде вагинальных свечей выявили эквивалентность обоих препаратов. Предложена схема терапии БВ назначением вагинального крема «Клиндамицин» (2%-5,0) в сочетании с флуконазолом (150 мг), а хлоргексидин («Гексикон») – лишь альтернативой антибактериальным препаратам группы метронидазола [18].

Попытка повысить эффективность лечения БВ с помощью вагинальных свечей «Макмирор Комплекс» привела к высокому проценту (96%) элиминации *Atopobium vaginae* и снижению частоты рецидивов заболевания. В состав препарата помимо нифуратела входит нистатин, что предупреждает развитие кандидозной суперинфекции [90].

Другие специалисты отдают предпочтение вагинальным суппозиториям «Флуомизин», содержащим в основе активное вещество «деквалиния хлорид» (четвертичное аммониевое соединение широкого спектра антимикробного действия). Данный препарат проявил эффективность в отношении кишечной палочки, стафилококков. На фоне лечения лактобактерии преобладали более чем у 90% женщин с рецидивирующим БВ [91].

Применение препарата «Нео-Пенотран Форте» в лечении БВ показало устойчивое снижение количества БВ-ассоциируемых анаэробов: *Atopobium vaginae и Mobiluncus spp*. и нормализацию уровня лактобактерий более чем у 62% пациенток. Важно отметить, что данные лечебные эффекты сохранялись на протяжении 6 месяцев наблюдения [45]. Однако существует и противоположное мнение, утверждающее наличие высокой устойчивости *Atopobium vaginae* к метронидазолу – основному компоненту «Нео-Пенотрана» [63;89].

Поскольку в 90% случаев БВ сопровождается формированием микробных биопленок, наблюдается значительное повышение устойчивости бактерий, входящих в их состав к антианаэробным препаратам [4; 106]. Состав биопленки

при БВ представлен *Gardnerella vaginalis* (60-90% массы биопленки), *Atopobium vaginae* (от 1 до 40% массы биопленки) и некоторыми видами лактобактерий (1-5%) [122; 149]. При рецидивирующем БВ *Gardnerella vaginalis* обнаруживается в 75% случаев, а *Atopobium vaginae* — в 100%. При этом, *Atopobium vaginae* очень часто определяется в сочетании с *G. vaginalis*, что сопровождается более высокой частотой рецидивов (83%) в отличие от пациенток, инфицированных только *G. vaginalis* (38%, p<0,001) [76;122].

Очевидно, что вышеописанные данные имеют разноречивый характер, а вопросы лечения БВ до настоящего времени остаются дискутабельными и, следовательно, требуют поиска новых решений.

Непременным правилом лечения «биоплёночных» инфекций является разрушение микробных биопленок, предшествующее антибактериальной терапии [4; 93; 100;106]. Установлено, что пробиотик «Вагинорм-С» обладает таким свойством, однако в других работах отмечена низкая эффективность «Вагинорма-С», применяемого в качестве монотерапии при БВ [48; 83]. Кроме того, некоторые исследователи обнаружили ряд побочных эффектов данного препарата в виде выраженных аллергических реакций, частых рецидивов, а так же ограниченного применения его в сочетании с препаратами салициловой кислоты и эстрогенами [71].

Общеизвестно, что главной целью терапии БВ является восстановление биоценоза обеспечение стойкой колонизации влагалища конкурентоспособными лактобациллами, активно продуцирующими молочную кислоту. Кроме того, положительное действие лактобацилл заключается в их способности формировать полезные биопленки, выделять гидроксильные радикалы, сопутствовать гибели патогенных микроорганизмов и обеспечивать основу для нормального микробиоценоза [62]. Эту задачу призваны решить пробиотики. В тоже время, не смотря на большое количество успешных работ в данном направлении, все чаще выявляется низкая эффективность аллогенных (чужеродных) лактобактерий [61]. Это объясняется быстрой элиминацией вводимых чужеродных бактериальных штаммов лактобактерий за счет низкого уровня их приживаемости [15; 148].

Выявлено, что клиническая эффективность применения различных пробиотиков может заметно различаться. Установлено немало недостатков пробиотических препаратов: длительные курсы лечения, необходимые для полного восстановления нормофлоры, наличие в составе препаратов не типичных представителей бактериальной микрофлоры, что заметно препятствует последующей колонизации влагалища [46; 61;126].

С другой стороны, доказаны клинические преимущества препаратов с лактобактериями, способными активно выделять помимо молочной кислоты перекись водорода и бактериоцины [71]. Зарубежные исследователи в 2011 году выявили, что всеми перечисленными ранее свойствами обладает штамм Lactobacillus acidophilus KS400, входящий в состав препарата «Гинофлор-Э» [71; 116]. В противовес этому Т.В. Провоторова и соавт., [62] в ходе своих исследований обнаружили, что препарат «Экофемин», содержащий те же Lactobacillus acidophilus, позволяет получить лишь временный терапевтический эффект, приводя к высокой частоте рецидивирования ПО сравнению применением пробиотика «Лактожиналь». Основным компонентом «Лактожиналь» является другой вид лактобактерий – Lactobacilli casei rhamnosus spp. 35 в виде живой культуры. Резистентность штаммов Lactobacillus acidophilus и Lactobacillus casei rhamnosus spp. отличаются. Так, Lactobacillus casei rhamnosus *spp*. характеризуется наибольшим бактерицидным и адгезивным действием, сохраняющимся до 6 месяцев наблюдения [79].

В других исследованиях отмечен высокий клинический эффект в восстановлении микробиоценоза влагалища от применения вагинальных суппозиториев на основе молочной кислоты «Фемилекс» [21]. Общеизвестно, что молочной кислоте принадлежит ведущая роль в поддержании гомеостаза

микроэкологии влагалища. Состоящий из 100 мг молочной кислоты, препарат «Фемилекс» призван восстанавливать рН, способствовать накоплению гликогена, обладать антимикробным и иммуномодулирующим действием [21; 31; 37]. При сочетании вагиноза и вагинита одновременно с «Фемилексом» иногда назначают «Далацин» или «Гексикон» [83].

В целях нормализации микрофлоры генитального тракта рекомендован пробиотик «Вагилак», содержащий штаммы лактобацилл Lactobacillus reuteri (RC-14) и Lactobacillus rhamnosus (GR-1), выделенные из уретры и влагалища здоровых женщин. Характерной особенностью вышеописанных штаммов является наличие выраженных адгезивных свойств в отношении эпителиальных клеток влагалища. Кроме τογο, ОНИ ΜΟΓΥΤ сохранять активность жизнеспособность после пассажа через пищеварительный тракт и благополучно колонизировать влагалищный биотоп за счет топографической близости анального отверстия прямой кишки и влагалища, а так же вытеснять патогенные микроорганизмы [22; 71].

Тем не менее, результаты более ранних исследований показывают, что применение пробиотика «Вагилак» в виде монотерапии с целью лечения БВ не столь эффективно по сравнению с другими схемами [18].

Таким образом, исследования по изучению эффективности пробиотичеких препаратов на II этапе лечения БВ так же не однозначны, что служит поводом для продолжения исследований, направленных на оптимизацию терапии дисбиотических процессов влагалища.

Кира Е.Ф., [29], В.Е. Радзинский и соавт., [71] рекомендуют для поддержания нормофлоры влагалища одновременную профилактику и лечение дисбиотических процессов кишечника при помощи кисломолочных напитков с содержанием лакто- и бифидобактерий в количестве не менее 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, устранять фоновые заболевания шейки матки, воспалительных заболеваний

внутренних половых органов, нормализацию гормонального баланса и иммунного статуса, а так же лечение экстрагенитальной патологии.

Очевидно, что стандартная двухэтапная схема лечения БВ является необходимым, но не вполне достаточным условием обеспечения колонизационной резистентности влагалища. По этой причине все чаще отмечаются рецидивирующие формы, растет число случаев неэффективной терапии [118]. Повторное же проведение антианаэробного лечения у женщин с БВ, по мнению тех же авторов, способствует формированию более тяжелого дисбиотического процесса биотопа влагалища.

С целью активации роста собственной лактофлоры в комплексной терапии БВ исследователи все чаще обращают внимание на возможность применения преформированных физических и бальнеологических факторов, которые обладают бактерицидным и иммуномодулирующим действием [60; 88; 97; 98; 99; 103; 104; 124].

Так, Власов С.В. [15] в своих исследованиях использовал орошения влагалища бромйодной и сероводородной минеральной водой «Усть-Качкинской». В результате отмечено подавление роста условно-патогенной микробиоты и статистически достоверное повышение содержания лактобацилл на 2 порядка. Однако, данный метод не нашел широкого применения.

На базе санатория «Янган-Тау» было разработано комбинированное лечение рецидивирущего БВ введением вагинальных тампонов, пропитанных серебросодержащей (1000 мкг/л) минеральной водой «Кургазак» на 30-45 минут ежедневно. В комплекс лечения одновременно входил прием внутрь минеральной воды «Кургазак» в объеме не менее 2 л в сутки, термальные ванны и лечебная физкультура в той же минеральной воде. Данная схема терапии способствовала увеличению содержания гликогена эпителиальных клеток, оказывала противомикробное действие, инактивируя оппортунистические микроорганизмы под действием ионов серебра, повышала общую сопротивляемость организма [49].

Однако, данный метод достаточно дорогостоящий, в связи с чем имеет ограниченную доступность для пациенток.

Дурпалова К.М. [25] применила чередование влагалищных орошений минеральной водой (средне-минерализованная хлоридно – сульфатно – натриевая) с вагинальным кремом «Клиндамицин» (1 раз в сутки через день №3). Минеральный состав воды аналогичен водам источников курорта Трускавец и воде Ново–Ижевского источника Республики Удмуртия.

Штро Л.В. [102] обосновала использования в комплексной терапии БВ озонотерапии. Автор выявила регресс клинических проявлений заболевания, улучшение состояния вагинального биоценоза, коррекцию местной иммунореактивности.

Плотко Е.Э. с соавт. [54] использовали низкочастотную ультразвуковую кавитацию в лечении пациенток с БВ. Однако, необходимость наличия специально оборудованного помещения и значительная стоимость аппаратуры может ограничить доступность данного метода.

Буянова С.Н., [11], Радзинский В.Е. с соавт. [51], Тетелютина Ф.К. С соавт. [87] БВ хроническом воспалении применяли грязелечение (пелоидотерапию). Благодаря наличию сульфидных групп, обладающих антисептическим действием, грязи оказывают бактерицидный эффект. Царькова М.А. [97] в своих работах продемонстрировала заметный эффект от интравагинального введения геля на основе грязей Мертвого моря одновременно В результате наблюдалась пероральным приемом метронидазола. нормализация микробного баланса и сокращение числа рецидивов по сравнению с данными литературы.

Гнутова С.В. [20], Плетнева И.В. [53], Лемякина Е.В. [36], Кравченко Т.Г. С соавт. [34] использовали интравагинально нативную грязь, а также бальнеологические средства на основе грязи озера Эльтон для лечения пациенток с воспалительными и нейроэндокринными заболеваниями, после абдоминальных

операций, отметив улучшение не только в течение основного заболевания, но и показателей микробного спектра влагалища.

Однако системных и сравнительных исследований эффективности бальнеологических методов лечения пациенток с БВ в специальной литературе нами не обнаружено. Кроме того, следует учесть особенности различных месторождений лечебных грязей и минеральных вод, обусловленных их химическим составом и биологическим компонентом, возможностью их транспортировки и длительного хранения что, безусловно, следует учитывать при выборе этих средств.

Таким образом, распространенность бактериального вагиноза среди женщин репродуктивного возраста, наличие многочисленных методов и средств его лечения, не снижающих частоту рецидивирования заболевания, риски, обусловливающие репродуктивные потери и акушерские осложнения требуют продолжения поиска новых решений в лечении БВ и профилактике его рецидивов, что и послужило предметом настоящего исследования.

ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

Большая часть пациенток с установленным диагнозом бактериального вагиноза находилась в возрасте 25-30 лет (табл. 2).

Таблица 2. Возрастная принадлежность больных БВ

	I группа (сравнения) n=51		II группа (основная)		
Возраст			n=56		
	Абс.	%	Абс.	%	
18-25 лет	13	25,5	14	25,0	
25-30 лет	28	55,0	29	51,8	
30-35 лет	4	7,8	5	8,9	
35-40 лет	4	7,8	4	7,1	
40-45 лет	2	3,9	4	7,1	

Средний возраст обследованных в обеих группах составил $22,4\pm2,3$ года: в группе сравнения $-28,25\pm3,7$ лет, в основной $-30,1\pm4,2$ лет (p>0,05), что типично для преимущественной реализации симптомов БВ в этом возрасте. Вдвое реже данное заболевание было выявлено в раннем репродуктивном возрасте.

Социальное положение обследованных представлено в таблице 3. Таблица 3. Социальное положение пациенток с БВ.

Пациентки	I группа (с n=	-	II группа (основная) n=56		
	Абс.	%	Абс.	%	
Служащие	31	60,8	31	55,4	
Домохозяйки	13	25,5	17	30,4	
Рабочие	3	5,9	4	7,1	
Учащиеся	4	7,8	4	7,1	

Из таблицы видно, что БВ обнаруживался у каждой 2-й служащей, что согласуется с данными других авторов [104]. Среди домохозяек данное заболевание встречалось вдвое реже, а учащиеся и рабочие болели БВ лишь в единичных случаях. Возможно это связано с контингентом обслуживаемого населения. Статистически значимой разницы в частоте встречаемости БВ между группами выявлено не было (p>0,05).

В І группе средний возраст менархе составил $13,0\pm0,8$ года, во ІІ – $13,8\pm0,2$ года, что не имеет достоверных отличий (p>0,05). Анализ семейного положения обследованных представлен в таблице 4.

Таблица 4. Семейный статус пациенток с БВ.

	I группа (c	• /	II группа(основная)		
Семейный статус	n=51		n=56		
	Абс.	%	Абс.	%	
Брак зарегистрирован	28	55	28	50	
Замужем не была	11	21,5	13	23,2	
Половая жизнь вне брака	7	13,7	9	16,1	
В разводе	5	9,8	6	10,7	

Анализ семейного статуса пациенток показал, что лишь половина пациенток с БВ состояли в законном браке. В то же время, среди пациенток, никогда не состоявших в законном браке, БВ обнаруживали вдвое реже. Интересно отметить, что обследованные, находившиеся в разводе, страдали данным заболеванием в 5 раз реже, чем замужние. Эти сведении указывают на социальную обусловленность БВ, что должно быть учтено в проведении лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ранее доказано, что БВ носит сексуально-зависимый характер [29], в связи с чем, нами тщательно изучены особенности сексуального поведения в группах. В итоге установлено, что возраст сексуального дебюта составил в І группе 18,2 ± 0,5 года, во ІІ группе 17,7±0,6 года, что не имеет достоверных различий (р>0,05). Начало половой жизни до 18 лет выявлено у 45 (80,4%) и 44 (86,3%) пациенток соответственно. Наличие одного полового партнера отмечено у 8 (14,3%) и 8 (15,7%) обследованных, два-три – у 35 (62,5%) и 31 (60,8%) пациенток, более трех половых партнеров имели 14 (25,0%) и 12 (23,5%) больных соответственно. Таким образом, практически во всех случаях было отмечено раннее начало половой жизни. При этом каждая 2-я пациентка с БВ имела двух и более половых партнеров.

Данные контрацептивного анамнеза обследованных, представленные в таблице 5 демонстрируют, что пациентки с БВ наиболее часто с целью предохранения от беременности использовали барьерные методы контрацепции

(презервативы), вдвое реже прерванный половой акт и «календарный» метод. Только каждая 8-я пациентка с БВ принимала оральные контрацептивы.

Таблица 5. Контрацептивный анамнез пациенток с БВ

	І груг	па (сравнения)	II группа (основная)		
Метод	n=51 Acc. %		n=56		
			Абс.	%	
Барьерный	28	55	28	50	
Календарный метод	14	27,4	12	21,4	
Химические средства	5	9,8	9	16,1	
Оральные контрацептивы	4	7,8	7	12,5	

По данным таблицы прием оральных контрацептивов в анамнезе обследованных наблюдался реже, чем применение барьерного метода в 5 раз и «календарного» метода – в 2,4 раза. Внутриматочные контрацептивы пациентки применяли лишь в единичных случаях, учитывая хронический характер имеющегося у них БВ, что являлось противопоказанием к данному методу предохранения от непланированной беременности. Статистически значимых различий в применении средств контрацепции в обследованных группах не установлено (р>0,05).

Подавляющее большинство пациенток в анамнезе имели роды и медицинские аборты (таблица 6).

Таблица 6. Репродуктивный анамнез пациенток с БВ

	I группа (сравнения) n=51		II группа (основная) n=56	
	Абс.	%	Абс.	%
Роды	34	66,7	35	62,5
Медицинский аборт	34	66,7	39	69,6
Самопроизвольное прерывание беременности	8	15,7	10	17,8
Внематочная беременность	3	5,9	3	5,4

Соотношение родов к абортам в обследуемой выборке оказалось равным 1:1,2, что свидетельствует о негативном репродуктивном поведении и закономерно высокой частоте самопроизволного прерывания беременности.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто имели место воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (кольпиты, цервициты), нередко сочетавшиеся с ИППП, что согласуется с данными литературы [140] (табл. 7).

Таблица 7. Частота гинекологических заболеваний у пациенток с БВ.

Заболевания	(срав	оуппа внения) =51	II группа (основная) n=56		
	Абс.	%	Абс.	%	
Воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (кольпит, цервицит)	50	98,0	54	96,4	
Хронические ВЗОМТ	35	68,6	39	69,6	
Миома матки	8	15,7	10	17,8	
Эндометриоз	3	5,9	3	5,4	

Необходимо подчеркнуть, что практически все обследованные с БВ ранее перенесли воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (кольпиты, цервициты) и более двух третей лечились от ВЗОМТ. Значительно реже имели место доброкачественные опухолевидные гормонозависимые заболевания (миома матки, эндометриоз). Причём, миома матки у пациенток с БВ встречалась в 2 раза чаще, чем эндометриоз.

Структура экстрагенитальной патологии представлена в таблице 8.

Таблица 8. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток с БВ

Заболевание	(срав	уппа нения) =51	II группа (основная) n=56		
	Абс.	%	Абс.	%	
Хронический колит	17	33,4	18	32,14	
Хронические заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит)	9	17,6	11	19,6	
Хронический холецистит	7	13,7	7	12,5	
Хронический пиелонефрит	5	9,8	5	9	

Первое место заняли дисбиотические состояния кишечника, проявляющиеся запорами, которыми страдала каждая 3-я пациентка. У каждой 5-й встречались заболевания ЛОР-органов. В единичных случаях наблюдали хронические холецистит и пиелонефрит. Статистически достоверных различий в частоте встречаемости перечисленных экстрагенитальных заболеваний в сравниваемых группах установлено не было (р>0,05).

Таким образом, в результате анализа клинических данных пациенток с БВ установлена высокая частота БВ среди служащих, состоящих в законном браке, для большинства из которых были характерны ранний сексуальный дебют и наличие полигамных отношений. Вместе с тем, анамнез большинства женщин, страдающих БВ, был отягощен медицинскими абортами. Так же выявлена высокая частота сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний воспалительной и инфекционной природы, предрасполагающих к развитию дисбаланса в иммунной системе, на фоне которого более часто формируются нарушения микробиоценоза влагалища [17].

Клинические симптомы обследованных при обращении пациенток на амбулаторном приеме представлены в таблице 9.

Таблица 9. Клинические симптомы перед началом лечения

Клинические симптомы	(срав	уппа нения) =51	Пгруппа (основная) n=56		
	Абс.	%	Абс.	%	
Патологические выделения из половых путей	46	90,2	53	94,6	
Неприятный запах влагалищных выделений	41	80,4	46	82,1	
Диспареуния	30	59	30	53,6	
Дискомфорт при мочеиспускании	16	31,4	17	30,36	
Отсутствие жалоб	5	9,8	5	9	

Из таблицы видно, что более чем у 90% обследованных имели место сероватого оттенка обильные без гиперемии и отечности наружных половых

органов стенок влагалища, которые практически во всех случаях сопровождались неприятным специфическим запахом. Полученные нами данные согласуются с результатами и других исследователей [25; 43]. Каждая вторая обследованная предъявляла жалобы на ощущения дискомфорта при коитусе (диспареуния), а каждая третья на дизурию. Имело место увеличение уровня рН влагалищного секрета в щелочную сторону до 4,5 и выше, аминный тест был положительным и в вагинальном отделяемом обнаруживались «ключевые клетки». Исследуемые группы были репрезентативны по характеру предъявляемых жалоб и клинических симптомов БВ.

2.2. Микробиологическая характеристика влагалищного биотопа.

Одним из значимых критериев БВ является увеличение рН влагалищного секрета. Среднее значение рН в обследованных группах колебалось от 4,5 до 5,5 и составило $4,77\pm0,11$ в I группе; $4,84\pm0,08$ во II — группе (p>0,05). Частота значений рН до лечения представлена в таблице 10.

Как видно из таблицы, у половины пациенток pH=5.0 и у трети pH=4.5. Данные значения pH свойственны для хронического течения БВ. В единичных случаях уровень pH был равен 4,0, но в то же время сопровождался умеренно выраженной обсемененностью БВ-ассоциированными микроогранизмами (*Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella bivia* и др.).

Таблица 10. Частота значений рН в группах до лечения

Значение рН	I группа (сравнения) II группа (осно n=51 n=56			`
	Абс.	%	Абс.	%
pH 4.5	23	45,1	24	42,8
pH 5.0	28	54,9	30	53,6
pH 4,0	0	0	2	3,6

Таким образом, у обследованных нами пациенток с хроническим рецидивирующим течением БВ более чем в половине случаев было отмечено лишь умеренное повышение рН, не превышающее 5.0. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что значения рН от 4.0 до 4.5 уже сопровождались наличием БВ-ассоциированных микроорганизмов, что может иметь

прогностическое значение в формировании других дисбиотических процессов нижних отделов генитального тракта, а также рецидивирования БВ.

Не менее важным признаком БВ является наличие характерного «рыбного» запаха влагалищного отделяемого, который появлялся или становился сильнее при проведении химической реакции с раствором КОН. Аминовый тест был положительным у 41 (80,4%) пациенток І-й группы и 46 (82,4%) – ІІ-й. Статистически достоверных различий в группах не выявлено (р>0,05).

Лабораторные критерии Ньюджента соответствовали 7-10 баллам, что соответствует наличию бактериального вагиноза, практически у всех обследованных (в 94% случаях в группе сравнения и в 94,6% - в основной). В диагностике бактериального вагиноза наличие клинических критериев Амселя сопоставимо с лабораторными критериями Ньюджента. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Ю.Н. Менуховой [43].

Ранее установлено, что БВ сопровождается резким снижением содержания преобладанием ИЛИ отсутствием лактобактерий И условно-патогенной микрофлоры, главным образом, облигатно-анаэробного состава. Диагноз БВ может быть определен и при обнаружении так называемых высокоспецифичных маркеров бактериального вагиноза – БВ-ассоциированных бактерий [30]. К ним относятся Gardnerella vaginalis, Atopobiumvaginae, имеющие диагностическую ценность, а так же Prevotella spp. (Bacteroides), Mobiluncus spp., spp., Fusobacterium spp., Megashaera spp., Peptostreptococcus Ureaplasma urealiticum Mycoplasma hominis, которые не отличаются высокой специфичностью, встречаясь даже у здоровых женщин в предельно допустимых количествах.

Результаты исследования показали, что у обследованных нами пациенток главным образом обнаруживались ассоциации микроорганизмов, характерные для БВ. Состав и частота БВ-ассоциированных микроорганизмов представлена на рисунке 2.

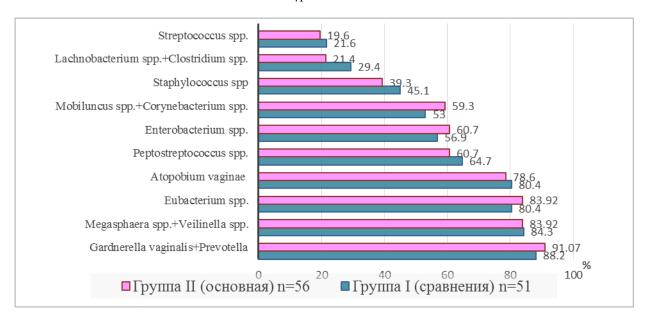


Рисунок 2. Видовой состав микробных ассоциантов у обследованных пациенток, %

Наиболее частыми микробными ассоциантами БВ явились: Gardnerella vag.+Prevotella; Megasphaera spp.+Veilinella spp., Eubacterium spp. и Atopobium vaginae. Статистически достоверных различий в группах выявлено не было (p>0,05). Оценка их количественного содержания показала, что у 80% пациенток обеих групп степень обсемененности составила >10⁴КОЕ/мл, что необходимо расценивать как массивный рост бактерий [35]. Важно отметить, что интенсивность роста Atopobium vaginae >10⁴ КОЕ/мл имела место лишь у половины обследованных (p>0,05). Более чем у половины пациенток наличие БВ сопровождалось массивным ростом Peptostreptococcus spp., Mobiluncus spp.+ Corynebacterium spp. и Enterobacterium spp., а различия в их содержании между группами не имели статистически значимой разницы (p>0,05).

Обнаружено, что наиболее часто выявляемой ИППП явилась уреаплазменная инфекция, наблюдавшаяся у каждой 2-й обследованной. Имело место сочетание условно-патогенных и патогенных микроорганизмов более чем в половине случаев.

Лактобактерии были высеяны практически у всех обследованных, однако при норме 10^{7-9} КОЕ/мл у трети пациенток их количество не превышало 10^5 КОЕ/мл, а у каждой пятой — менее 10^4 КОЕ/мл. У 9 пациенток лактобактерии отсутствовали. Характеристика степени обсемененности лактобактериями вагинального биотопа пациенток с БВ представлена на рисунке 3.

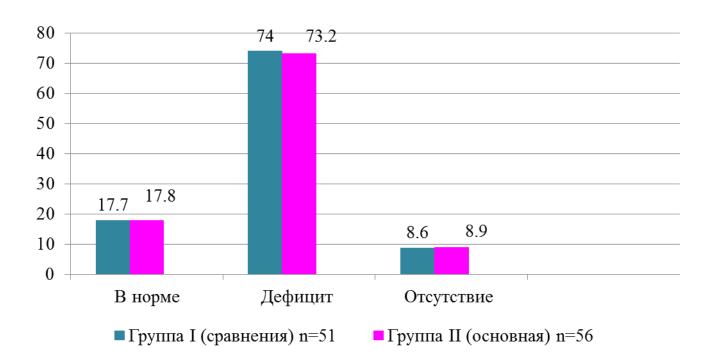


Рисунок 3. Характер степени обсемененности лактобактериями вагинального биотопа пациенток с БВ до лечения (в %).

Таким, образом, обследованные группы были репрезентативны между собой по всем признакам, характеризующим БВ.

2.3. Первый этап лечения и его результаты

Первый этап лечения заключался В назначении комплексной антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологического исследования у каждой пациентки. Наиболее часто назначался юнидокс солютаб 200мг per os 2 раза в день 10 дней и трихопол по 0,5мг per os 2 раза в день 10 дней. При наличии условно патогенной флоры в незначительной концентрации назначались свечи вагинальные Нео-пенотран Форте №7 по 1 свече в день в течение 7 дней. При наличии вирусной инвазии, выявляемой с помощью ПЦР диагностики, пациентки вводили виферон или генферон 1 млн. ЕД в свечах 1 раз в день ректально в течение 10 дней.

Учитывая вероятность сексуальной передачи БВ-ассоциированных микробов, аналогичное назначения делались половому партнеру за исключением вагинальных свечей.

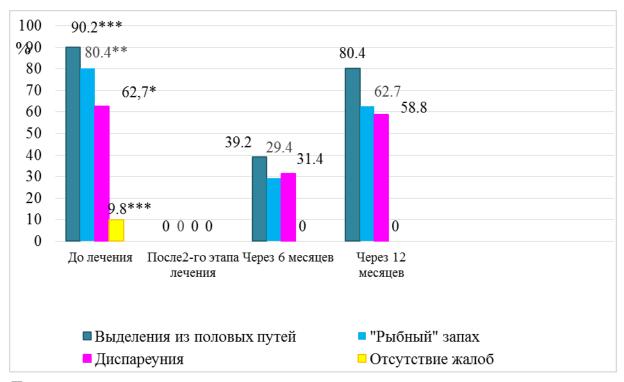
Результатом проведенного лечения явилось полное отсутствие раннее предъявляемых жалоб у всех 107 пациенток. Принимая во внимание назначение антибиотикотерапии, бактериологическое исследование после 1-го этапа лечения не проводилось.

2.4. Результаты восстановления микрофлоры влагалища в группе сравнения

На втором этапе лечения пациентки группы сравнения получали пробиотик, содержащий 341 мг лактобактерий вида Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini *LCR35* по 1 капсуле интравагинально 1 раз в день в течение 14 дней. Результаты всего комплекса лечения оценивались после 2-го этапа, а так же через 6 и 12 месяцев после лечения.

После завершения 2-го этапа лечения клинические симптомы отсутствовали у пациенток в 100% случаев. Однако, через 6 месяцев имело место рецидивирование таких клинических симптомов БВ, как выделения, «рыбный» запах и диспареуния, которые наблюдались у каждой 3-й пациентки группы сравнения, пролеченной пробиотиком.

Частота встречаемости клинических симптомов в группе сравнения после лечения представлена на рисунке 4.



Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

* - достоверные различия внутри группы до и после лечения (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001)

Рисунок 4. Частота встречаемости клинических симптомов в группе сравнения до и после лечения

На рисунке видно, что через 12 месяцев частота обнаружения клинических симптомов возросла вдвое в сравнении с результатами, полученными через 6 месяцев после лечения (p<0,05).

Результаты оценки кислотности влагалищной среды отражены в таблице 11.

Таблица 11. Частота значений рН в группе сравнения до и после лечения

Значение рН	I группа(сравнения) n=51							
	T	После лечения						
	До лечения		После	2-го этапа	Чер	ез 6	Чере	ез 12
						щев	меся	щев
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
pH 4.0	0	0	10	19,6***	6	11,7	3	5,9
pH 4.5	23	45,1	41	80,4	25	49,1	16	31,4
pH 5.0	28	54,9	0	0	20	39,2	32	62,7

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

^{*} - достоверные различия внутри группы до и после лечения (*-p<0,05; **-p<0,01)

Установлено, что после 2-го этапа нормативные значения рН=4.0, появились у каждой пятой пациентки (19,6%). Параллельно почти вдвое повысилась частота пограничных значений рН=4,5. Однако, через 6 месяцев после лечения отмечалось ухудшение показателей, характеризующееся появлением патологических значений рН=5,0 у каждой 3-й, а через 12 месяцев - у каждой 2-й пациентки группы сравнения.

Важно отметить, что средние значения рН после лечения достоверно снизились, однако не достигали нормативных значений (Рис.5).

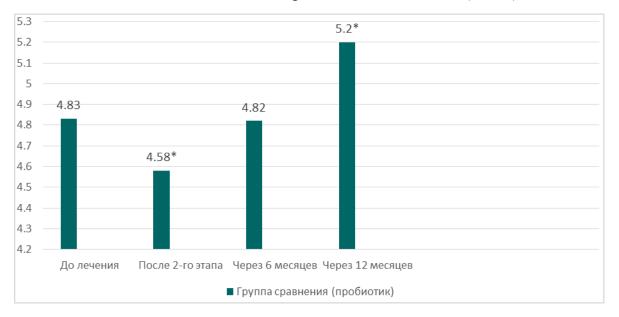


Рисунок 5. Средние значения рН в группе сравнения до и после лечения.

Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Микрофлора вагинального биотопа у всех представительниц группы сравнения характеризовалась широким видовым спектром микроорганизмов и высокими показателями интенсивности колонизации бактерий (табл. 12).

^{* -} достоверные различия внутри группы до и после лечения (*-p<0,05)

Таблица 12. Микробный состав влагалищного биотопа в группе сравнения до и после лечения

тиолици 12. микрооный сост	Группа сравнения, n=51							
				По	сле леч	ения		
Микроорганизмы	До лечения		После 2-го этапа		Через 6		Через12	
				ечения	мес	яцев	месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лактобактерии:								
Дефицит <10 ⁷ КОЕ/мл	38	82,6	42	91,4^^	17	33,3	36	70,6
Не выявлено лактобацилл	5	9,8***	-	-	-	-	-	-
Факультативные анаэробы								
Enterobacterium spp.	29	56,9***	-	-	-	-	-	-
Из них $> 10^4 {\rm KOE/m}$ л	10	34,5***	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus spp.	23	45,1***	-	-	-	-	-	-
Из них $> 10^4 {\rm KOE/m}$ л	23	100	-	-	-	-	ı	-
Streptococcus spp.	11	21,6***	-	-	-	-	-	-
Из них $> 10^4 {\rm KOE/m}$ л	-	-	-	-	-	-	1	-
Облигатные анаэробы (БВ-	ассоци							
Gardnerella v.+Prevotella	45	88,2***	6	11,7^^^, ***	30	58,8	39	76,5
Из них $> 10^4 {\rm KOE/m}$ л	34	74,5*	2	33,4	15	49,0	22	56,4
Megasphaera spp. + Veilinella	43	84,3**	8	15,7^^^, ***	34	66,7	44	86,3
spp.						ŕ		
Из них >10 ⁴ КОЕ/мл	25	58,8	3	37,5° 9,8^^^,°°°	17	49,0	32	72,7
Eubacterium spp.	41	80,4***	5	9,8	25	49,0	43	84,3
Из них >10 ⁴ КОЕ/мл	34	66,7	2	40,0^	9	17,7	26	60,4
Atopobium vaginae	41	80,4**	7	13,7^^^, ***	34	66,7	42	82,3
Из них >10 ⁴ КОЕ/мл	20	49,0	2	28,6°°°° 9,8^^^,°°°°	6	17,6	28	66,7
Peptostreptococcus spp.	33	64,7***	5	9,8	21	41,2	27	53
Из них >10 ⁴ КОЕ/мл	14	42,4	2	40,0^	4	19,0	19	70,4
Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	27	53,0***	4	7,8^^^, ***	21	41,2	27	53
Из них >10 ⁴ КОЕ/мл	11	40,7	2	50,0^	5	23,1	14	59,2
Lachnobacterium	15	29,4**	3	5,9 ^{^, °°}	9	17,7	11	21,5
spp.+Clostridium spp.	13							
Из них $> 10^4 \text{KOE/мл}$	1	6,7	1	33,4 ^{^^} , °	9	100	8	72,7
Микоплазмы (<10 ³ КОЕ/мл-н					T			
Mycoplasma hominis	12	23,5***	-	-	-	-	-	-
Ureaplasma spp.	32	62,7***	3	5,9^^^, ***	9	17,7	15	29,4

Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

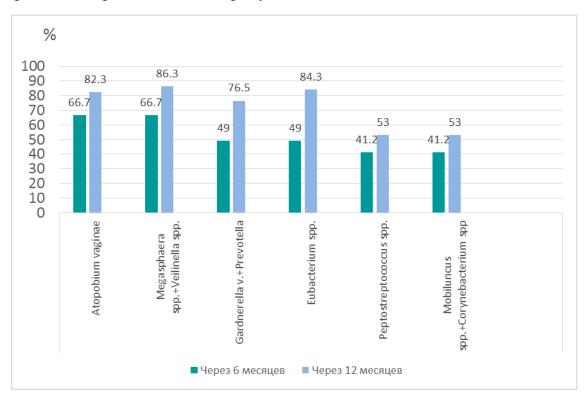
Результаты исследования микробного пейзажа у пациенток группы сравнения после 1-го этапа лечения характеризовались практически полным отсутствием БВ-ассоциированных микроорганизмов и факультативных аэробов в отделяемом

^{* -} достоверные различия до и после лечения (*- p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001)

 $^{^{\}text{-}}$ - достоверные различия после 2-го этапа и через 6 месяцев ($^{\text{-}}$ p<0,05; $^{\text{-}}$ p<0,01; $^{\text{-}}$ -p<0,001)

 $^{^{\}circ}$ - достоверные различия после 2-го этапа лечения и через 12 месяцев ($^{\circ}$ -p<0,05; $^{\circ\circ}$ -p<0,01; $^{\circ\circ\circ}$ -p<0,001)

цервикального канала (p<0,001). Однако, в отдаленном периоде возобновился рост колоний БВ-ассоциантов: через 6 месяцев – в 4 раза (p<0,001), а через 12 месяцев - практически приблизилась к исходным до лечения данным. Более того, в каждом 2-м случае отмечался массивный рост колоний бактерий (>10⁴ КОЕ/мл). Полученные результаты свидетельствует о недостаточной эффективности терапии. Наиболее часто выявляемые микробные ассоцианты БВ после лечения в группе сравнения представлены на рисунке 6.



Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию γ^2 :

Рисунок 6. Наиболее часто выявляемые микробные ассоцианты БВ в отдаленном периоде после лечения в группе сравнения

Анализ микробиоты показал, что у подавляющего большинства пациенток через 6 месяцев после лечения в 66,7% случаев были выделены *Atopobium vaginae* и *Megasphaera spp.+Veilinella spp.*; и у каждой 2-й обнаруживались *Gardnerella vaginalis+Prevotella и Eubacterium spp.* Через 12 месяцев обсемененность БВ-ассоциантами усилилась, приближаясь к исходным значениям.

^{* -} достоверные различия до и после лечения (*-p>0,05)

Характер изменения концентрации лактобактерий представлен в таблице 13.

TC		I группа (сравнения) n=51								
Концентрация лактобактерий	До л	До лечения		После 2-го этапа		рез	Через 12 месяцев			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
10 ⁷ -10 ⁹ КОЕ/мл	9	17,9	4	7,84*	34	66,7	15	29,4		
$10^{6.0}$ - $10^{6.9}$ КОЕ/мл	21	41,2	26	50,9	11	21,5	25	49		
10 ^{5.0} -10 ^{5.9} КОЕ/мл	17	33,4	13	25,5	6	11,8	6	11,8		
10 ^{4.0} -10 ^{4.9} КОЕ/мл	-	-	8	15,68**	-	-	5	9,8		
10 ^{3.0} -10 ^{3.9} КОЕ/мл	4	7,8*	_	_	_	_	_	_		

Таблица 13. Изменение концентрация лактобактерий в группе сравнения.

Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Из таблицы видно, что после 2-го этапа лечения уровень лактобактерий находился в пределах нормативных значений лишь в 4-х случаях. Кроме того, у половины пациенток показатель, равный $10^{4.0}$ - $10^{5.9}$ КОЕ/мл и соответствующий значительному дефициту лактобактерий, встречался в каждом 2-м случае (41,2%). В отдаленном периоде частота встречаемости нормальной концентрации лактобацилл повысилась в 8 раз (р<0,001). Однако результат оказался неустойчивым и через 12 месяцев вновь наблюдалось уменьшение пула лактобактерий, а нормативные значения стали встречаться в 2 раза реже (р<0,05).

Установлено, что после 2-го этапа лечения концентрация лактобактерий повысилась у всех пациенток, но при этом их количество оставалось почти на 2 порядка ниже нормативных значений ($10^{4.82}$ КОЕ/мл), а частота нормальной концентрации лактобактерий стала вдвое меньше в сравнении с исходными данными (17.9% и 7.84% соответственно), что можно объяснить бактериоцидным свойством антибиотиков. Через 6 месяцев наблюдалось увеличение содержания лактобактерий до нормативных значений у каждой 3-й пациентки (33.3%). Через 12 месяцев прослеживалась явная тенденция к их снижению – в 2.2 раза (p<0.05).

^{* -} достоверные различия внутри группы до и после лечения (*-p<0,05; **-p<0,01)

Таким образом, результаты наблюдений в группе сравнения свидетельствовали о неполном устранении патологических изменений в микробиоценозе влагалища после использования пробиотика, содержащего лактобактерии *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini LCR35*. Причем колонизационная резистентность лактобацилл постепенно снижалась на протяжении года, о чем свидетельствовало уменьшение их концентрации во влагалищном биотопе и замещение БВ- ассоциированной флорой.

Глава 3. Обоснование использования природных лечебных факторов соленого озера Эльтон на втором этапе лечения пациенток с БВ

3.1. Основные физико-химические и биологические характеристики лечебных факторов озера Эльтон.

Озеро Эльтон представляет собой крупнейший самосадочный водоем площадью 187 кв. км, расположенный на территории Волгоградской области. Основными природными лечебными ресурсами курорта, созданного здесь в 1914 году, являются рапа, иловая грязь и вода минерального Сморогдинского источника.

Значимым лечебным фактором озера Эльтон являются лечебные иловые сильносульфидные соленасыщенные бромные грязи, бальнеологическая ценность которых обусловлена высочайшим содержанием сульфидов железа, водорастворимых солей и относительно малым количеством органических веществ. Общая минерализация грязи составляет 347,6103 г/л. Состав лечебной грязи озера Эльтон представлен в таблице 14.

Таблица 14. Состав лечебной грязи озера Эльтон (концентрация микроэлементов в 1 л грязи)

	Микроэлемент	Граммы	Мг-экв.	Мг/экв%
Катионы	Натрий и калий	93,1999	4052,17	65
	Кальций	0,4076	20,34	
	Магний	25,9701	2135,69	35
	Железо закисное	0,0015	0,05	
	Железо окисное	0,0009	0,04	
Сумма катионо	OB	119,5800	6208,29	100,0
	1			
Анионы	Хлор	199,4220	5623,86	91
	Бром	0,5187	6,48	
	Сульфаты	26,8298	558,95	
	Гидрокарбонат	1,1590	19,0	9
Сумма анионо	В	227,9295	6208,29	100,0
pH	6,6			
Борная кислота	0,1008			

Формула химического состава грязи: M347,6 <u>Cl91 SO4</u> (K+Na) 65Mg 35

Важным физическим свойством грязи является достаточно высокое содержание воды (42% по весу), что обеспечивает ей высокую теплоёмкость и низкую теплопроводность. Грязь обладает выраженным противовоспалительным действием за счет коллоидного комплекса — гидрата окиси алюминия и железа, коллоидной кремневой кислоты, гумусовых веществ и органических коллоидов. Химические свойства грязи определяются составом грязевого солевого раствора, содержащего растворимые сульфаты и карбонаты. Биологические свойства грязи обеспечивают микроорганизмы, выделяющие продукты своей жизнедеятельности, придавая ей особые лечебные свойства. Биологически активными веществами грязи являются гормоноподобные вещества, ферменты и витамины. Ранее доказано, что бактерии, актиномицеты, плесневые и дрожжевые грибки выделяют в грязь антибиотики [27].

Лечебные свойства солей озера Эльтон сходны, а по некоторым данным, даже превосходят состав солей Мёртвого моря. Основное сходство заключается в высоком содержании соединений магния. В слизистых оболочках магний

стабилизирует энергетический обмен, местную иммунореактивность и определяет их противовоспалительный потенциал [29; 85].

Помимо высокой насыщенности соединениями магния грязь озера Эльтон содержит в своём составе сложный липидный продукт, обладающий антибактериальной активностью в отношении ряда возбудителей, в том числе – некоторых штаммов патогенных грибков. Адсорбционные свойства лечебной грязи обеспечивают способность поглощать патогенную флору [51].

Озеро покрыто рапой — крепким рассолом хлоридно-магниево-натриевого состава. Высокое содержание солей, особенно бишофита, биологически активных веществ, бора, брома и сероводорода объясняет бальнеологическую ценность рапы. Состав рапы озера Эльтон представлен в таблице 15.

Рисунок 15 Состав рапы озера Эльтон (концентрация микроэлементов в 1 л рапы)

	Микроэлемент	Граммы	Мг-экв.	Мг/экв%
Катионы	Литий	0,0029	0,417	
	Аммоний	0,001	0,055	
	Калий	1,500	38,36	1
	Натрий	58,065	2524,599	53
	Магний	26,347	2166,705	46
	Кальций	0,226	11,295	
	Стронций	0,009	0,205	
	Железо закисное	0,0001		
	Железо окисное	0,0001		
	Алюминий	<0,0005		
	Марганец	0,00086		
	Медь	<0,000004		
	Кобальт	0,000025		
	Никель	0,0001		
	Свинец	0,0001		
	Цинк	0,0001		
Сумма катионов		86,152	4741,636	100,0
Анионы	Хлорид	147,994	4173,32	88
	Бромид	0,532	6,656	
	Сульфат	26,12	544,16	11,6
	Гидрокарбонат	1,067	17,5	0,4
	Гидрофосфат	<0,00001		
	Нитрит	<0,00001		
	Нитрат	<0,001		
	Сумма анионов	175,714	4741,636	100,0
Панизаання	Сероводород общий	0,0053		
Недиссоциированны	Кремниевая кислота	0,0036		
е молекулы	Борная кислота	0,106		
	Общая	261,92		
	минерализация, М			
	Сухой остаток при	260,0		
	180°C			
рН	7,1			

Формула химического состава рапы: M347,6 Cl91 SO4 (K+Na) 65Mg 35

Целесообразность использования лечебной грязи и рапы с целью восстановления микрофлоры вагинального биотопа и профилактики рецидивирования заболевания у пациенток с БВ, на наш взгляд, обусловлена несколькими аспектами.

А. Химические свойства грязи обеспечиваются содержанием большого количества сульфидных групп, обладающих антисептическим действием. Благодаря своему химическому составу грязь улучшает микроциркуляцию крови и, следовательно, все обменные процессы в слизистых оболочках [27].

- Б. Биофизический эффект тепловых процедур в виде влагалищных грязевых тампонов состоит в улучшении микроциркуляции и лимфообращения в слизистой, что приводит к активации процессов обмена веществ в ней, и, следовательно, улучшению тканевого дыхания, стимуляции процессов регенерации [51]. Можно предположить, что таким образом создаются оптимальные условия для роста собственных лактобактерий во влагалищном биотопе.
- В. Биофизический эффект рапы обеспечивается высокой концентрация особенно бишофита, a также биологически активных микроэлементов: брома, бора, сероводорода, сернокислого кальция, хлористого натрия, хлористого и серного магния, и др., оказывающих противовоспалительное и антибактериальное действие. Имея большую теплопроводность, рапа способствует улучшению кровотока слизистой оболочке, улучшая диффузию микроэлементов в ткани, тем самым укрепляя местный иммунитет и повышая регенеративные способности биотопа. Ранее установлено, вагинального бальнеологические природные факторы достоверно способствуют подавлению уровня условно-патогенных бактерий и повышению концентрации лактобактерий на 2 порядка [15].
- Г. Иммуномодулирующее действие. При местном применении грязей минеральные соли, микроэлементы и органические вещества, входящие в их состав, способствуют нормализации микробного баланса за счет активации адаптационных механизмов, восстановления местной иммунной защиты и бактерицидных свойств [97].

С целью восстановления микробиоценоза влагалищного биотопа на II этапе лечения всем пациенткам основной группы назначались влагалищные тампоны с лечебной грязью озера Эльтон с последующим орошением влагалища рапой.

Учитывая особенности влагалищной ниши и разнонаправленные эффекты эльтонской грязи, можно предположить, что использование этого

бальнеологического средства может оптимизировать непосредственное воздействие на слизистую и, тем самым способствовать восстановлению пула собственных лактобактерий и избежать возникновения рецидивов влагалищного дисбиоза.

Ранее изученные свойства эльтонской грязи позволяют предположить возможность нормализации с ее помощью показателей микробного состава влагалищной флоры, что может послужить профилактикой осложнений и рецидивов БВ.

Эти обстоятельства позволили нам провести клиническую апробацию бальнеологических факторов у пациенток с хроническим рецидивирующим БВ второго этапа лечения течением качестве ПО восстановлению колонизационной резистентности лактобактерий влагалищного биотопа. Все пациентки давали письменное информированное согласие на проведение бальнеотерапии и проведение исследований в течение года после лечения. Текст информированного согласия И протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964 г., дополнения 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2008, 2013г.г.), утвержден биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 183-2013 от 04 октября 2013 года).

3.2. Методика бальнеотерапии с целью восстановления микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе

Бальнеотерапия проводилась в амбулаторных условиях. На гинекологическом кресле, влагалище обнажалось с помощью зеркала Куско, во влагалище вводился грязевой тампон, представляющий собой оболочку из стерильной двухслойной марли, наполненную подогретой до 38-40°C грязью в объеме 10 мл.

Схема бальнеотерапии предусматривала следующую продолжительность процедуры: в 1-й день лечения — 10 мин., во 2-й день — 15 мин., в 3-й - 20 мин., с 4 по 10 дни — 30 минут.

После удаления грязевого тампона влагалище орошалось рапой с теплой дистиллированной водой, подогретой до 38-40°C в разведении 1:10. После процедуры пациентки отдыхали сидя в обычном кресле в течение 20-30 минут, предлагался горячий фиточай разной композиции.

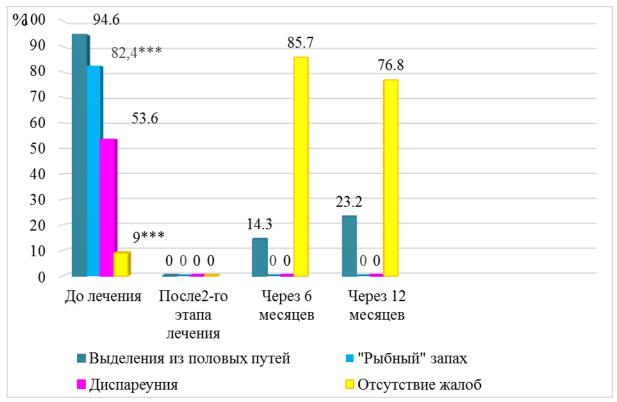
Лечение проводили в межменструальный период. Процедуры проводились ежедневно или через день в количестве №10-12 [50].

3.3. Результаты применения природных лечебных факторов озера Эльтон у больных с рецидивирующим бактериальным вагинозом

В динамике наблюдения за пациентками основной группы через 6 и 12 месяцев после лечения большинство пациенток не предъявляло каких-либо жалоб, характерных для БВ (рисунок 7). Тем не менее, 14,3% женщин через полгода и 23,2% через год отметили увеличение количества выделений из влагалища при отсутствии других симптомов БВ. клинические симптомы БВ достоверно снизилось.

Характер клинических симптомов БВ у пролеченных больных основной группы в динамике наблюдения представлен на рисунке 7.

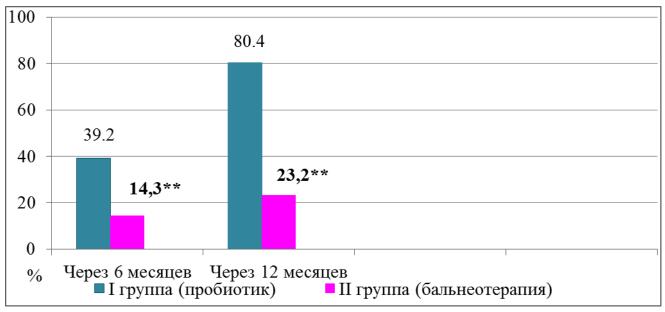
В основной группе через 6 и 12 месяцев после лечения жалобы возобновились менее чем у четверти больных, причем касались только одного симптома — обильных выделений. Сравнительная характеристика клинических симптомов пациенток I и II групп после лечения иллюстрирует рисунок 8.



Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию $\chi 2$

Рисунок 7. Клиническая симптоматика в основной группе до и после лечения



Примечание:

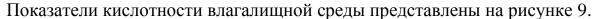
Достоверность рассчитана по критерию χ^2

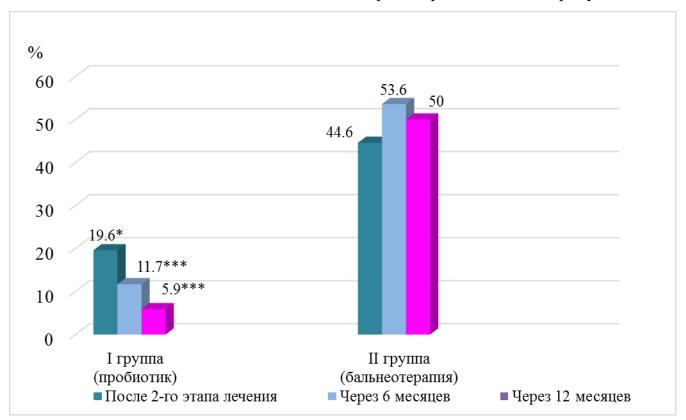
Рисунок 8. Сравнительная характеристика клинических симптомов в группах после лечения

^{* -} достоверные различия частоты встречаемости симптомов до и после лечения (***-p<0,001)

^{* -} достоверные различия между I и II группами (**-p<0,01; ***-p<0,001)

На рисунке видно, что в основной группе патологические выделения обнаруживались в 3,5 раза реже, чем в группе сравнения (p<0,01), а остальные симптомы отсутствовали.





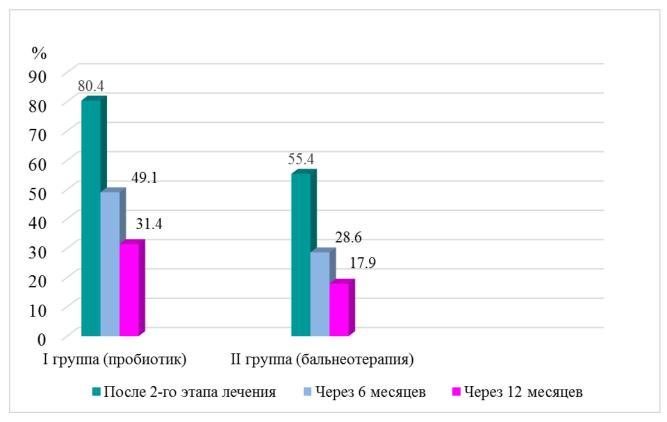
Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Рисунок 9. Частота встречаемости нормального значения рН-4.0 в группах после лечения

Установлено, что нормативные значения рН=4.0 в основной группе встречались в 8 раз чаще, чем в группе сравнения (5,9% и 44,6%; р<0,001). Повышенные значения рН 5.0 и более были выявлены только в группе сравнения, при чем у каждой 4-й пациентки. Различия в частоте встречаемости пограничных значений рН=4.5 в группах были незначительны и статистически не достоверными (р>0,05). Разница средних значений рН в группах после лечения так же статистически достоверно отличалась. Эти данные представлены на рисунке 10.

^{* -} достоверные различия между группами (*-p<0,05;***-p<0,001)



Примечание:

достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

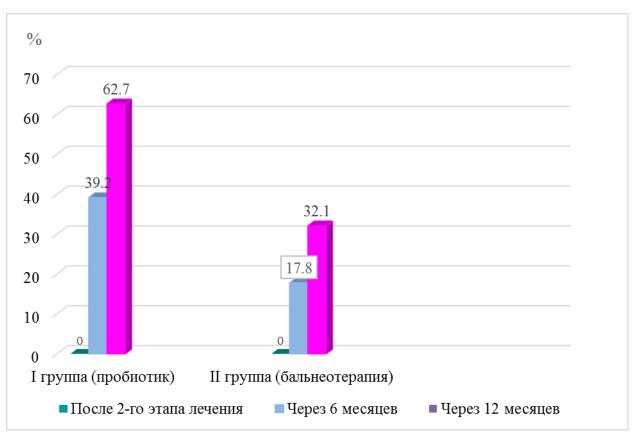
Рисунок 10. Частота встречаемости пограничного значения pH-4.5 в группах после лечения

Так, в группе сравнения эта разница составила 0,25 единиц, а в основной группе -0,5, что вдвое больше (p<0,05).

Сравнительную характеристику микробного пейзажа в группах после лечения иллюстрирует рисунок 11.

Необходимо отметить, что в группе сравнения микрофлора вагинального биотопа пациенток характеризовалась более широким видовым спектром микроорганизмов и высокими показателями интенсивности колонизации бактерий относительно женщин основной группы. Несмотря на уменьшение частоты клинических симптомов заболевания в обеих группах, у пациенток основной группы БВ-ассоциированные микроорганизмы были выявлены в 5 раз реже, чем в группе сравнения (p<0,001), а случаев увеличения содержания БВ-ассоциантов не было выявлено совсем.

^{* -} достоверные различия между группами после лечения (*-p<0,05)



Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Рисунок 10. Частота встречаемости патологического значения рН=5.0 в группах после лечения

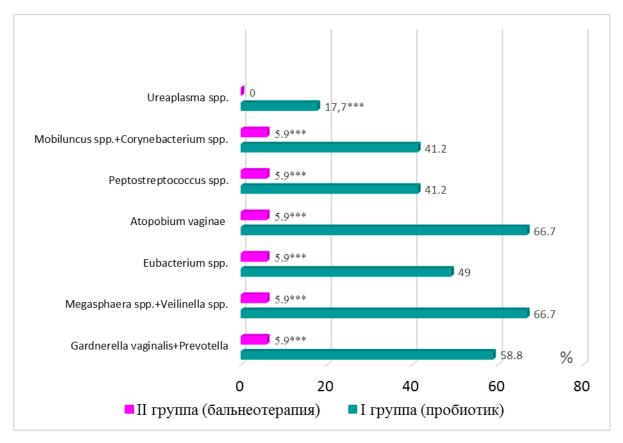
Рисунок иллюстрирует рост частоты эпизодов патологических значений рН влагалищной среды в группе сравнения в 2,2 раза через 6 месяцев после лечения, и в 2 раза – через 12 относительно основной группы (p<0,05).

Оценивая средние значения pH влагалища, выявлено, что сразу после лечения достоверных различий в средних значениях pH в группах не наблюдалось $(4,28\pm0,7\ u\ 4,21\pm0,4;\ p>0,05)$. Однако через 6 месяцев в группе сравнения средний показатель кислотности стал больше на 0,5 единиц $(4,82\pm0,31\ u\ 4,32\pm0,5;\ p>0,05)$, а через 12 месяцев после лечения — на 1,2 единицы относительно основной группы pH $(5,32\pm0,34\ u\ 4,11\pm0,53;\ p<0,05)$. Следует подчеркнуть, что через 12 месяцев после лечения среднее значение pH в группе сравнения превышало норму, в то время как в основной — сохранилось в пределах нормы.

Анализ микробиоценоза вагинального биотопа показал, что после 2-го этапа лечения в группах не обнаруживались аэробы и практически

^{* -} достоверные различия между группами (р>0,05)

отсутствовали анаэробы, различия в частоте обнаружения которых не имели статистической значимости. Сравнительную характеристику микробного пейзажа через 6 месяцев после лечения иллюстрирует рисунок 11.



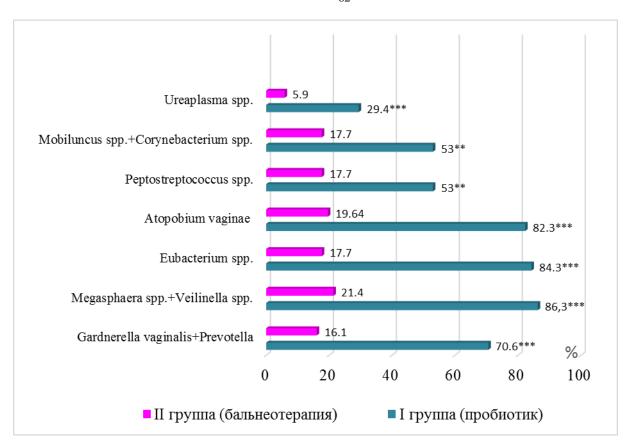
Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Рис. 11. Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах через 6 месяцев после лечения

Необходимо отметить, что в группе сравнения микрофлора вагинального биотопа пациенток характеризовалась более широким видовым спектром микроорганизмов и высокими показателями интенсивности колонизации бактерий относительно женщин основной группы, где БВ-ассоциированные микроорганизмы обнаруживались в единичных случаях. Через 12 месяцев после лечения группа сравнения сохраняла лидерство в выявлении БВ-ассоциантов. Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах через 12 месяцев после лечения представлена на рисунке 12.

^{* -} достоверные различия между группами (р<0,001)



Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

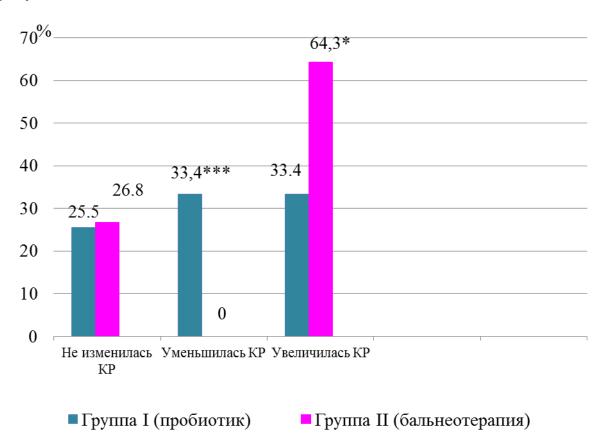
Рисунок 12. Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах через 12 месяцев после лечения

Рисунок иллюстрирует, что частота обсемененности БВ-ассоциированными бактериями в группе сравнения практически приблизилась к исходным значениям, преобладая над значениями в основной группе в 4 раза (p<0,001). Данные результаты свидетельствуют о рецидивировании дисбиотических процессов во влагалищном биотопе у пациенток группы сравнения.

У пациенток группы сравнения через 1 год после лечения уровень лактобактерий в нормативных пределах находился лишь в единичных случаях - у 4-х человек. В основной группе отдаленные результаты лечения были значительно лучше и характеризовались нормальным содержанием лактобактерий в каждом 2-м случае, что в 6,5 раза чаще, чем в группе сравнения (р<0,001).

^{*} - достоверные различия между группами (***-p<0,001)

Кроме того, в основной группе нижняя граница количественного содержания лактобактерий равнялась 10^{5.3} КОЕ/мл, то время как в группе сравнения на 1 порядок меньше (p<0,05). Характеристика изменения колонизационной резистентности (КР) лактобактерий в группах после лечения представлена на рисунке 13.



Примечание:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Рисунок 13. Характер изменения КР лактобактерий в группах после лечения

Таким образом, в группе сравнения после лечения в отдаленном периоде КР лактобактерий улучшалась в каждом 3-м случае, в то время как в основной группе результаты были лучше в 2 раза (p<0,05),

Необходимо подчеркнуть, что среднее количество лактобактерий в группе сравнения так же почти на 2 порядка было ниже, чем у пациенток основной группы ($10^{4.82}$ КОЕ/мл против $10^{6.54}$ КОЕ/мл; p<0,01), что свидетельствует о

^{* -} достоверные различия между группами (*-p<0,05; ***-p<0,001)

достоверно большей эффективности применения бальнеологических факторов на 2-м этапе лечения БВ.

Уровень лактобактерий через 1 год после терапии оставался без изменений у каждой 4-ой пациентки обеих групп. Нормальная концентрация лактобактерий в группах после лечения представлена на рисунке 14.

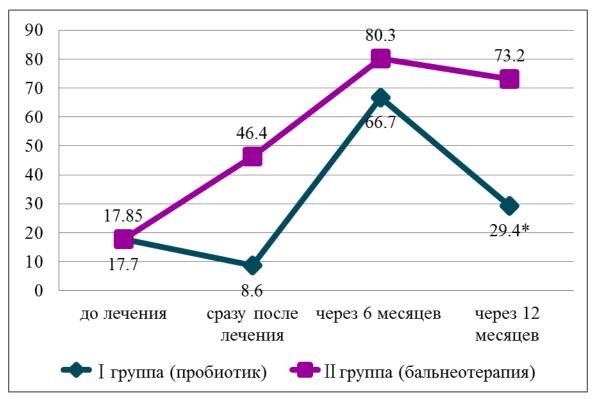


Рисунок 14. Нормальная концентрация лактобактерий в группах после лечения *Примечание*:

Достоверность рассчитана по критерию χ^2 :

Необходимо отметить, что средние значения концентрации лактобактерий у пациенток основной группы был почти на два порядка выше, чем в группе сравнения и составил $10^{7.3}$ КОЕ/мл (p<0,05).

Приведенные результаты работы свидетельствуют о том, что в основной группе снижение колонизации эпителия влагалища анаэробными микроорганизмами, ассоциированными с БВ было в 2 раза интенсивнее, чем в группе сравнения (у 91,0% и 45,1% пациенток соответственно, р<0,01). После бальнеотерапии представительство лактобактерий в вагинальном биотопе

^{* -} достоверные различия между группами (*-p<0,05)

оказалась в 6 раз выше, чем в группе сравнения (p<0,001), при этом не наблюдалось эпизодов подавления роста лактофлоры.

Вышеописанное позволяет предположить, что стандартная двухэтапная схема лечения БВ является необходимым, но не достаточным условием обеспечения колонизационной резистентности лактофлоры влагалища. Принимая во внимание, что пациентки обеих групп получали одинаковую базисную терапию, различные клинические и микробиологические результаты объясняются, по-видимому, особенностями локального воздействия бальнеофакторов, чему посвящена следующая глава.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Особенности нарушения колонизационной резистентности лактобактерий влагалища у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом.

Бактериальный вагиноз характеризуется хроническим рецидивирующим течением, достигающим 80-90% через 12 месяцев после лечения первого эпизода. В данной ситуации существенно снижается качество жизни женщины, нарушаются ее репродуктивные планы [10; 70; 76; 77].

Нами обследовано 320 женщин, обратившихся в женскую консультацию ГУЗ «Клинический родильный дом №2» г. Волгограда в период с декабря 2013 по декабрь 2016 года с жалобами на обильные выделения из половых путей. Диагноз «хронический рецидивирующий бактериальный вагиноз» был выставлен 107 пациентам.

Известно, что БВ протекает в качестве самостоятельного заболевания в классической форме не более чем у 30% женщин. У остальных выявлено сочетание его с инфекциями, передаваемыми половым путем: хламидийной, герпесвирусной, с инвазией грибов рода *Candida*, ВПЧ, а также *Mycoplasma genitalium* [140].

По мнению Е.Ф. Кира [30] высокоспецифичными маркерами БВ, имеющими высокую диагностическую ценность, являются *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, а также их сочетание с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

Результаты наших исследований показали, что у обследованных пациенток главным образом обнаруживались ассоциации микроорганизмов, характерные для БВ. Наиболее частыми из них (более 80%) явились: *Gardnerella vaginalis+Prevotella; Megasphaera spp.+Veilinella spp., Eubacterium spp. и Atopobium vaginae* [122]. При оценке количественного содержания установлено, что степень обсемененности ими влагалищного биотопа составила >10⁴КОЕ/мл, что по определению А.С. Лабинской [35] необходимо расценивать как массивный

рост бактерий. Важно отметить, что интенсивность роста $Atopobium\ vaginae > 10^4$ КОЕ/мл имела место лишь у каждой 2-ой обследованной (p>0,05). Более чем у половины пациенток наличие БВ сопровождалось массивным ростом $Peptostreptococcus\ spp.,\ Mobiluncus\ spp. + Corynebacterium\ spp.\ и\ Enterobacterium\ spp.$

Преобладание в биоценозе лактобактерий и кислая среда влагалища являются важной составляющей их колонизационной резистентности. Данное равновесие носит непостоянный характер из-за слабых адгезивных свойств лактобактерий, не способных оказывать сопротивление патогенной микрофлоре [56; 117].

По результатам наших исследований, лактобактерии были высеяны практически у всех обследованных с БВ, однако при норме 10^7 - 10^9 КОЕ/мл у трети пациенток их количество не превышало 10^5 КОЕ/мл, а у каждой пятой – менее 10^4 КОЕ/мл. У 9 пациенток (8,4%) лактобактерии отсутствовали.

У всех пациенток в анамнезе имели место эпизоды бактериального вагиноза, которые рецидивировали 2-3 раза в год. Из анамнеза заболевания установлено, что подавляющая часть обследованных, посещавших врача гинеколога в периоды появления клинической симптоматики БВ отмечала применение антианаэробных (трихопол, метронидазол) препаратов на 1-м этапе и пробиотиков на 2-м этапе лечения (лактожиналь, ацилакт и др.). У 80% всех обследованных нет данных об исследовании микрофлоры влагалища на предмет обнаружения ИППП аэробной условно-патогенной и патогенной анаэробной флоры. В среднем межрецидивные промежутки составляли 3,8-4,2 месяца.

Приведенный факт согласуется с данными литературы, которые подтверждают возможность рецидивирования заболевания уже через 3 месяца после лечения [8; 42; 63]. Таким образом, нормальная концентрация лактобактерий была отмечена лишь у 17,9% пациенток, а дефицит лактобактерий обнаружен практически у всех обследованных.

Научное-практическое значение полученных данных заключатся в подтверждении нарушения колонизационной резистентности лактобактерий влагалищного биотопа как одного из основных факторов рецидивирования БВ, что обусловливает необходимость разработки способов ее повышения не столько за счет экзогенного введения, сколько путем восстановления способности к размножению собственного пула и формирования устойчивых к патогенной флоре ассоциаций лактобактерий с непатогенными микроорганизмами [148].

4.2. Результаты лечения рецидивирующего бактериального вагиноза в группе сравнения.

Первый этап лечение обеспечил устранение клинических симптомов БВ, что сопровождалось уменьшением или полным устранением патологических выделений и исчезновением неприятного запаха.

На втором этапе лечения пациентки группы сравнения получали пробиотик, содержащий 341 мг лактобактерий вида Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini LCR35 с питательной средой и молочной кислотой по 1 капсуле интравагинально 1 раз в день в течение 14 дней. Результаты всего комплекса лечения оценивались через 6 и 12 месяцев после завершения 2-го этапа.

После 2-го этапа лечения количество предъявляемых жалоб значительно снизилось. достоверно реже встречались такие симптомы, как выделения из половых путей — в 2,3 раза (p<0,001), «рыбный» запах — в 2,7 раза (p<0,001), диспареуния — в 1,8 раза (p<0,01), отсутствовали жалобы на дизурические явления. Изменение симптоматики сопровождалось увеличением кислотности влагалищного содержимого по медианам с 4,83(5,0-4,5) до 4,58(5,0-4,0) (p<0,05).

Через 6 месяцев более чем у трети пациенток возобновились жалобы на патологические выделения (39,2%) и в меньшей степени на неприятный запах (29,4%) и диспареунию (31,4%). Через 12 месяцев число пациенток с возобновившимися жалобами увеличилось вдвое и составило 80.4%, 62.7% и 58.8% соответственно. Через 1 год кислотность влагадищного секрета характеризовалась увеличение рН в среднем до 5,0 двух третих пациенток.

Основные ассоцианты БВ во влагалищном биотопе через полгода обнаруживались вдвое реже, чем до лечения (58,8%). Более того, у каждой 3-й из них (36,4%) было отмечено снижение концентрации микроорганизмов, не смотря на то, что характер роста колоний оставался массивным, превышая 10^4 КОЕ/мл.

Уровень лактобактерий находился в пределах нормативных значений лишь в 4-х случаях. Кроме того, у каждойтретьей пациентки (33,3%) имела место сниженная

Через год число пациенток с дефицитом лактобактерий увеличилось вдвое (70,6%, p<0,05) с концентрацией лактобактерий равной $10^{4.0}$ - $10^{5.0}$ КОЕ/мл.

Таким образом, результаты наблюдений группе сравнения свидетельствовали о неполном устранении патологических изменений в микробиоценозе использования пробиотика. Причем влагалиша после колонизационная резистентность лактобацилл постепенно снижалась на протяжении года, о чем свидетельствовало уменьшение их концентрации во влагалищном биотопе и замещение БВ-ассоциированной флорой.

4.3. Метод восстановления влагалищного биоценоза с использованием природных бальнеологических факторов (грязь и рапа) озера Эльтон.

Неудовлетворенность результатами применения на втором этапе лечения пациенток с БВ пробиотиков с лактобациллами, их низкая колонизационная резистентность, обусловливающая высокую частоту рецидивов заболевания заставило обратить внимание на нелекарственные методы воздействия, к которым относятся бальнеологические факторы озера Эльтон, являющимся уникальным природным водоемом Волгоградской области.

Иловая сильносульфидная соленасыщенная бромная грязь рапа, представляющая бромный рассол хлоридно-магниево-натриевого состава с содержанием бишофита активно используются при многих заболеваниях, в том гинекологии, числе воспалительного характера В дерматовенерологии, оториноларингологии и неврологии [27]. На наш взгляд, это можно объяснить химическим составом грязи и рапы, характеризующимся высоким содержанием соединений магния. B слизистых оболочках магний стабилизирует энергетический обмен, местную иммунореактивность И определяет противовоспалительный потенциал [29; 82]. Помимо высокой насыщенности соединениями магния грязь озера Эльтон содержит в своём составе сложный липидный продукт, обладающий антибактериальной активностью в отношении ряда возбудителей, в том числе некоторых штаммов патогенных грибков [27]. Адсорбционные свойства лечебной грязи обеспечивают способность поглощать патогенную флору [51].

Химические свойства грязи в сочетании с тепловым воздействием обеспечивают улучшение микроциркуляции крови и, как следствие, активацию саногенетических механизмов в слизистых оболочках [60; 88; 98; 99; 103]. При местном применении грязей минеральные соли, микроэлементы и органические вещества, входящие в их состав, способствуют нормализации микробного баланса за счет активации местной иммунной защиты и бактерицидных свойств пеллоида [82; 97]. Можно предположить, что, таким образом создаются оптимальные условия для роста собственных лактобактерий во влагалищном биотопе.

М.А. Юдина [104] считает, что в терапии рецидивирующего БВ на 2-м этапе лечения необходимо стремиться к созданию условий для роста именно собственных лактобактерий, увеличение числа которых отражает восстановление их колонизационной резистентности. Для активации роста собственной лактофлоры влагалищного биотопа при БВ некоторые авторы предлагают использовать бальнеологические факторы [60; 88; 97; 98; 99; 103; 124] обращают внимание на возможность применения бальнеологических факторов. Однако, шли широкого применения в практической медицине они не нашли.

Уникальность бальнеологических факторов озера Эльтон заключается не только в их мощном санатогенном эффекте, но и возможности использования вне курорта при соблюдении несложных условий хранения в течение длительного времени.

4.4 Результаты клинической оценки влияния бальнеотерапии на колонизационную резистентность лактобактерий у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом.

На кафедре акушерства и гинекологии ВолгГМУ разработан и в 2016 году запатентован способ лечения рецидивирующего бактериального вагиноза путем восстановления колонизационной резистентности собственных лактобактерий

влагалищного биотопа при помощи природных бальнеологических факторов озера Эльтон. Основой метода явилось введение грязевого тампона во влагалище с нарастающим временем экспозиции с 10 до 30 минут и последующим орошением влагадища рапой.

Выбор данного компонента комплексного лечения объясняется свойствами эльтонской грязи интенсифицировать микроциркуляцию крови в слизистых, нормализовать микробный баланс, оказывать коагулирующее и протеолитическое действие, стимулировать созревание коллагеновых структур, подавлять аутоиммунные процессы и расщеплять клеточные оболочки анаэробных микроорганизмов [20; 82; 84; 85].

Клиническая апробация оригинального способа лечения бактериального вагиноза продемонстрировала правильность научных доводов и технологию бальнеологических использования факторов при данном заболевании. Полученные результаты расширяют знания лечебных возможностях бальнеотерапии способствуют И развитию курортного направления здравоохранении.

Разработанный способ лечения рецидивирующего бактериального вагиноза был применен у 56 пациенток в качестве 2-го этапа, предусматривающего восстановление пула лактобактерий во влагалищном биотопе. Эффективность лечения оценивалась через 6 и 12 месяцев частотой рецидивов (клинический аспект) и определением концентрации лактобацилл во влагалище методом ПЦР (микробиологический аспект) в сравнении с аналогичными критериями в группе сравнения, в которой пациентки с той же целью получали пробиотик.

В конце 2-го этапа лечения пациентки обеих групп отмечали отсутствие беспокоивших их симптомов БВ, а лабораторные исследования свидетельствовали о снижении концентрации во влагалищном биотопе БВ-ассоциированной микрофлоры, элиминации условно-патогенных бактерий на фоне снижения рН в кислую сторону.

Однако через 6 месяцев стали проявляться достоверные отличия в группах как по числу рецидивов жалоб, так и по микробиологическим данным. Если в группе сравнения жалобы вновь появились у трети пациенток, то в основной группе - лишь у 14,3%, т.е. вдвое реже. Во влагалищном биотопе частота встречаемости БВ-ассоциантов уменьшилась в обеих группа, но в группе сравнения через полгода различия были статистически незначимыми, а в основной достоверно снизились в 10 раз.

Через 12 месяцев у большинства пациенток основной группы терапевтический эффект сохранялся и в отдаленном периоде, несмотря на то, что у 23,2% пациенток симптомы БВ в виде патологических выделений вновь появились. Это сопровождалось повышением рН у двух третьих пациенток на полпорядка по медиане до 4,36 (p<0,05).

К концу периода наблюдения в группе сравнения эти показатели были в 3,5 раза чаще. В основной группе стабильно поддерживалась нормальная концентрация лактобактерий (10⁷-10⁹ КОЕ/мл), обнаруживаемая у 73,2% пациенток. Отмечены редкие случаи повышения частоты обнаружения основных БВ-ассоциантов (*Gardnerella vaginalis* – до 16,1%; *Atopobium vaginae* – до 19,64%). В группе сравнения результаты достоверно отличались по частоте рецидивов (80,4%) и снижением концентрации лактобактерий у 70,6% человек (р<0,01).

Научно-практическое значение полученных данных сводится доказательству эффективности лечения рецидивирующего БВ с помощью природных бальнеологических факторов озера Эльтон. Достоинством грязи и Эльтон является возможность их длительного хранения физиотерапевтических кабинетах городских лечебно-профилактических учреждений при соблюдении несложных технических условий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной работы установлено, что естественные бальнеологические факторы озера Эльтон, используемые на втором этапе пациенток рецидивирующим бактериальным лечения вагинозом способствуют достоверному снижению числа рецидивов заболевания в течение ОДНОГО года после проведенного лечения. Этот результат объясняется тем, что под влиянием бальнеологических процедур во влагалищном биотопе создаются благоприятные условия для роста и размножения собственных лактобактерий. Кроме того, наряду с увеличением концентрации лактобактерий выявлено достоверное снижение представительства БВ-ассоциированной микрофлоры, что в совокупности свидетельствует о повышении колонизационной резистентности собственных лактобактерий.

Результаты работы дают основание сделать следующие выводы:

- 1. Колонизационная резистентность лактобактерий у женщин с рецидивирующим течением бактериального вагиноза через 6 и 12 месяцев после 2-х этапного общепринятого лечения снижается на 33,3% и 70,6% соответственно.
- 2. В микробиологическом спектре влагалищной ниши через год после общепринятого лечения вновь преобладали *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Prevotella spp.* и БВ-ассоциированные аэробы, что обусловило рецидив симптомов бактериального вагиноза у 80,4% пациенток группы сравнения.
- 3. Применение грязи и рапы озера Эльтон на втором этапе лечения пациенток с бактериальным вагинозом обеспечило ремиссию заболевания у 85,7% пациенток через 6 и у 76,8% через 12 месяцев, сопровождающуюся снижением рН влагалищного секрета по медиане с (p<0,05).

- 4. Применение природных бальнеологических факторов в основной группе через 12 месяцев обеспечило увеличение представительства лактобактерий в вагинальном биотопе в 2,5 раза (p<0,05) относительно группы сравнения (29,4% и 73,2% соответственно).
- 5. После проведения бальнеотерапии на втором этапе лечения пациенток с бактериальным вагинозом эпизодов подавления роста лактофлоры не наблюдалось, что наряду с увеличением пула собственных лактобактерий влагалищного биотопа свидетельствует об устойчивой их колонизационной резистентности (p<0,05).

Полученные выводы позволяют сделать следующие практические рекомендации:

Пациенткам с рецидивирующим течением бактериального вагиноза рекомендуется проводить двухэтапную терапию. Ha первом назначаются антибактериальные средства в течение 10-14 дней с учетом результатов микробиологического исследования ПО определению БВ-ассоциантов чувствительности выявленной И условно-патогенной микрофлоры к антибиотикам. Аналогичное лечение следует рекомендовать половому партнеру.

На втором этапе, который следует за первым без перерыва, с целью восстановления пула собственных лактобактерий рекомендуется проведение бальнеотерапии в виде введения *per vaginum* грязевых тампонов объемом 10 мл и температурой 40°С, продолжительностью сеанса начиная от 10 минут, увеличивая продолжительность сеанса на 10 минут с каждой процедурой. После удаления тампона влагалище орошается рапой, разведенной подогретой до 38-40°С дистиллированной водой в соотношении 1:10.

Процедуры проводятся ежедневно или через день в межменструальный период. Количество процедур на курс – 10-12.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключается в том, что для повышения эффективности противорецидивного лечения бактериального вагиноза важной является разработка методов комбинированного лечебнопрофилактического воздействия на биоценоз не только влагалищной ниши, но и кишечника, состояние которого оказывает соответствующее влияние на микробиологический спектр всего организма человека. В этом отношении нелекарственные методы в сочетании с нутритивной поддержкой позволяют решить эту задачу.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КР – колонизационная резистентность

УК – урогенитальный кандидоз

НП – неспецифический вагинит

БВ – бактериальный вагиноз

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

ПОЛ – перекисное окисление липидов

КОЕ – колониеобразующая единица

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алгоритмы дифференциальной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, основанные на оценке диагностической значимости методов верификации инфекционной вульвовагинальной патологии / Воронова О.А., Зильберберг Н.В., Евстигнеева Н.П., Игликов В.А., Ковальчук И.А. // Международный журнал экспериментального образования. 2014. №1. С. 59 64.
- 2. Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд // Status Praesesns. -2015. -№5(25). C. 42 50.
- 3. Анкирская А.С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища /А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. Том 3. №2. С. 190 194.
- Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов, Н.Б. Алексеева // Медицина в Кузбасе. 2015. №2. С. 30 35.
- 5. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин / Н.А. Жаркин, В.С. Замараев, Т.Н. Савченко, О.И. Марушкина, Ван Нань // Медицинский Альманах. 2015. №4(39). С. 84 86.
- 6. Бакуринских М.А. Лечебно-профилактическое средство интимной гигиены Фемивит в коррекции некоторых воспалительных заболеваний органов малого таза / М.А. Бакуринских, Н.А. Забокрицкий, А.Б. Бакуринских, С.А. Кривопалов // Материалы V международной научно-практической конференции "Фармация и общественное здоровье". Екатеринбург, 2012. С. 7 8.
- 7. Беликова Т.С. О влиянии бактериального вагиноза на снижение репродуктивной функции женщин // Актуальная инфектология. 2016. №3(12). С. 106-108.

- Биопленки при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, О.И. Макаров, М.А. Гомберг и др. // Акушерство-Гинекология-Репродукция. 2013. №2(7). С. 34 36.
- Буданов В.П., Мусаев З.М., Асланов А.Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.
 - 2012. №11(2). C. 58 62.
- 10. Буданов П.В., Бахтияров К.Р. Двухкомпонентная, трижды эффективная М.: Status Praesens. -2015. -№6(26). C. 62 70.
- 11. Буянова С.Н. Профилактика и лечение бактериального вагиноза после антибиотикотерапии в оперативной гинекологии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009.- № 5 С. 82 84.
- 12.Васильченко О.Н., Баев О.Р. Эффективность лечения бактериального вагиноза у беременных антисептиком октенидина дегидрохлорид // Медицинский совет. 2016. №12. С. 21 24.
- 13.Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста / А.С. Исаева, А.В. Летаров, Е.Н. Ильина, и др. // Акушерство и гинекология. 2012. №3. С. 60 64.
- 14.Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет / О.В. Бурменская, Г.Р. Байрамова, О.С. Непша и др. // Акушерство и гинекология. -2014. №1. -C. 41 -45.
- 15.Власов С.В. Минеральные воды курорта «Усть-Качка» в лечении бактериального вагиноза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Пермь, 2005. 23 с.
- 16.Возможности коррекции дисбиотических нарушений средством интимной гигиены "Фемивит" / Н.А. Забокрицкий, М.А. Бакуринских, О.В. Коломиец, А.Б. Бакуринских, Е.Ф. Гайсина и др. // Материалы V международной научнопрактической конференции "Фармация и общественное здоровье". Екатеринбург, 2012. С. 353 355.

- 17. Гаджимурадова Д.Г. Особенности биоценоза гениталий до и после лечения хронических воспалительных заболеваний матки и придатков. Автореф. дисс. канд. мед. Наук. Москва. 2008. 20 с.
- 18. Гайтукиева Р.А. Пути повышения эффективности и безопасности современно фармакотерапии бактериального вагиноза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2009. 24 с.
- 19. Галич С.Р. Бактериальный вагиноз // Гинекология. Лекции. Здоровье Украины. Грудень, - 2012. – С. 40-42.
- 20. Гнутова С.В. Природные бальнеологические факторы курорта «Эльтон» в комплексном лечении женщин в перименопаузе с урогенитальными нарушениями: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 25 с.
- 21. Гомберг М.А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища. Акушерство и гинекология. 2013; 9: 113-7.
- 22.Гродницкая Е.Э., Латышкевич О.А. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с невынашиванием беременности и преждевременными родами в анамнезе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. №1. С. 81 83.
- 23. Довлетханова Э.Р., Межетивинова Е.А. Особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012. №4. С. 22 30.
- 24. Дубина И.Н. Математические основы эмпирических социально-экономических исследований: учебное пособие / И.Н. Дубина. Барнаул: изд-во Алтайского университета, 2006. 263 с.
- 25. Дурпалова К.М. Использование местных бальнеологических факторов в лечении бактериального вагиноза у многорожавших женщин: Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 2010. 26 с.
- 26. Жаркин Н.А. Применение фотофореза бальнеологическим средством «Эльтон—гель» в комплексном лечении больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки / Н.А. Жаркин // Сборник материалов научно—

- практической конференции «Новые технологии физиотерапии в акушерстве и гинекологии». СПб., 2010. С. 32 34.
- 27. Жаркин Н.А., Щетинина Т.А., Симонян А.В. Новый комплексный метод лечения цервицитов с использованием бальнеологического средства "Эльтон"/ Вестник ВолгГМУ, 2007. №4. -С. 15 17.
- 28.К вопросу лечения бактериального вагиноза на основе применения препарата «Мульти-Гин АктиГель» / Л.С. Логутова, С.В. Новикова, Е.Б. Цивцивадзе, А.В. Федотова // Акушерство и гинекология. 2015. №10. С. 91 96.
- 29. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 472 с.
- 30.Кира Е.Ф. Микроэкосистема влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции // Доклад на Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». Москва. 2013.
- 31. Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища. Акушерство и гинекология. 2014. №4. С. 31 36.
- 32.Клиническая значимость бактериального вагиноза / Исенова С.Ш., Затхаева 3.А., Пак Н.Ю. Вестник КазНМУ. №4. 2014. С. 9 14.
- 33. Кононова И.Н. Дисбиоз влагалища как фактор риска прогрессирования неопластических процессов в шейке матки / Мать и дитя: Материалы XIV Всероссийского научного форума. Москва, 2013. С. 320 321.
- 34. Кравченко Т.Г. Профилактика осложнений беременности у женщин, оперированных по поводу апоплексии яичника: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград, 2015. 23 с.
- 35. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. Изд. 4-е, перераб. и доп. М.: «Медицина», 1978. 394 с.
- 36. Лемякина Е.В. Роль оценки полиморфизма генов цитокинов в оптимизации лечения хронических неспецифических цервицитов: Автореф. дисс. канд. мед.

- наук. Волгоград, 2014. 24 с.
- 37. Летяева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клиникомикробиологические аспекты // Акушерство и гинекология. 2014. №4. С. 88 92.
- 38.Липова Е.В. Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога // Гинекология. Эндокринрлогия. 2015. №1(102). С. 30 34.
- 39. Логутова Л.С. Лечение бактериальной инфекции у женщин репродуктивного возраста. Русский медицинский журнал: Мать и дитя. Акушерство Гинекология. 2015; 23(1): С. 10 12.
- 40. Макаров И.О., Боровикова Е.И. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 256 с.
- 41. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М., Хлебкова Ю.С. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). Гинекология. 2014; 16(5): С. 43 47.
- 42. Межевитинова Е.А., Бровкина Т.В., Довлетханова Э.Р. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? // Акушерство и гинекология. Гинекология. 2014. №4. С. 53 57.
- 43.Менухова Ю.Н. Оценка клинических и микробиологических критериев диагностики и эффективности лечения бактериального вагиноза : автореф. Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. 24 с.
- 44.Микроскопическое исследование вагинальных мазков в условиях лечения спорообразующим пробиотиком / М.А. Бакуринских, Н.А. Забокрицкий, А.Б. Бакуринских, А.И. Базите, О.В. Коломиец и др. // Сборник научных трудов сотрудников муниципального автономного учреждения "ГКБ №40". Вестник клинической медицины №1. Екатеринбург, 2011. С. 168 170.
- 45.Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата «Нео-Пенотран Форте» для лечения пациенток с бактериальным вагинозом //

- Молодой ученый. 2015. №6. С. 283 287.
- 46.Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, С.А. Фурсова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т.8. №1. С. 87 95.
- 47. Никитенко И.Н. Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза / Дерматологія та венерологія. 2014. №3(65). С. 31 42.
- 48.Оганян К.А. Оценка эффективности применения препарата «Вагинорм- С» у беременных женщин / К.А.Оганян, С.Н. Лебедева, О.Н.Аржанова // Мать и дитя: Матер. IV Регионального научного форума. Екатеринбург, 2010. С. 215 216.
- 49.Опыт применения серебросодержащей минеральной воды «Кургазак» в комплексном лечении больных бактериальным вагинозом в санаторно-курортных условиях / Бадретдинова Л.М., Шакула А.В., Дергачева Л.И., Шендеров Б.А. // Медицинский вестник Башкортостана. − 2010. − №5(3). − С. 89 94.
- 50.Патент на изобретение Способ лечения бактериального вагиноза у небеременных женщин. / Жаркин Н.А. и др. 2016. №2603720.
- 51.Пелоидотерапия: реальные возможности и перспективы применения в гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. 8 с.
- 52.Плахова К.И., Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium. vaginae: современные принципы диагностики и терапии // Акушерство и Гинекология. 2012. №3. С. 62 66.
- 53.Плетнева И.В. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих биологически активные вещества грязи озера Эльтон: Автореф. дисс. канд. фарм. наук. Москва, 2011. 23 с.
- 54.Плотко Е.Э., Широкова Д.В., Калинина Е.А. Эффективность низкочастотной

- ультразвуковой кавитации при коррекции нарушений влагалищной флоры / Мать и дитя: Материалы XIV Всероссийского научного форума. Москва, 2013. С. 369 370.
- 55.Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин // Акушерство и гинекология. 2016. №12. С. 66 69.
- 56.Подзолкова Н.М. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности различных терапевтических схем при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях (БИОС-2) // Status Praesesns. 2014. №3(20). С. 38 45.
- 57.Приказ МЗ РФ №415 от 20.08.2003 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция».
- 58.Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяющихся в клинико-диагностических лабораториях».
- 59.Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донникова А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) // Гинекология. 2015. №2. С. 4 13.
- 60.Применения пелоидотерапии в комплексном лечении пациенток с бактериальным вагинозом / Степанян Л.В., Синчихин С.П., Черникина О.Г., Цуригова З.А., Эльдерова К.С., Мурадханова Н.А. // Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т. 19. №2. С. 144 150.
- 61.Пробиотические препараты и современные возможности лечения некоторых воспалительных заболеваний органов малого таза / Н.А. Забокрицкий, М.А. Бакуринских, А.Б. Бакуринских и др. // Материалы V международной научнопрактической конференции "Фармация и общественное здоровье". Екатеринбург. 2012. С. 347 349.
- 62.Провоторова Т.В., Минаев Н.Н. Анализ отдаленных результатов

- использования пробиотиков в лечении пациенток с бактериальным вагинозом // Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXXVIII-XXXIX Международной научно-практической конференции. Новосибирск: СибаАК, 2015. $\mathbb{N} \ 2015$. $\mathbb{N} \ 2015$ $\mathbb{N} \ 2015$
- 63.Пустотина О.А. Современный подход к этиологии, патогенезу и профилактике бактериального вагиноза и вагинального кандидоза // Гинекология. 2015. №17(3). С. 79 82.
- 64.Пути решения проблемы бактериального вагиноза в практике врача акушерагинеколога / М.В. Духанина, М.В. Мазуркевич, Т.А. Фирсова // Акушерство и гинекология. 2016. №1. С.
- 65. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР Медиа. 2014. 1000 с.
- 66. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2014; 4: С. 38 42.
- 67. Рахматуллина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium vaginae: современные принципы диагностики и терапии // Акушерство и гинекология. 2012. №3. С. 88 92.
- 68. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. М.: Медиа сфера, 2006. 305 с.
- 69. Результаты изучения эффективности и безопасности вагинального применения орнидазола при лечении бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, С.И. Роговская, Н.В. Артымук и др. // Акушерство и гинекология. − 2015. №8. С. 89 96.
- 70.Рецидивирующий бактериальный вагиноз возможность увеличения продолжительности ремиссии / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, В.В. Овчинникова // Акушерство и гинекология. 2017. №1. С. 83 88.
- 71. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / О.Д. Руднева, Т.А. Добрецова, С.А. Маклецова / Под

- ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. 16 с.
- 72. Роль вагинальных лактобацилл матери в формировании микробиоценоза ЖКТ новорожденного ребенка / Абрамов В.М., Хлебников В.С., Байрамова Г.Р. и др. // Мать и дитя: Матер. VI Регионального научного форума. Ростов-на-Дону, 2012. С. 262 263.
- 73.Роль современных немедикаментозных технологий в прегравидарной подготовке женщин / Цаллагова А.В., Майсурадзе А.В., Магаева Ф.Ю. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. 144(2). С. 118 122.
- 74. Российское общество акушеров-гинекологов. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2013. 47 с.
- 75. Руководство по амбулаторно поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с.
- 76. Савичева А.М., Балан В.Е., Роговская С.И. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014. №4(79). С. 47 52.
- 77. Савичева А.М., Рыбина Е.В., Ипастова И.Д. Бактериальный вагиноз и смешанные бактериальные инфекции: возможно ли одно без другого? // Status praesans. -2014. -№6(23). -C. 39-46.
- 78. Савичева А.М., Шалепо К.В., Назарова В.В. Полнота восстановления вагинальной микроэкологии как критерий эффективности двухэтапной терапии бактериального вагиноза // Status Praesesns. 2014. № 3(20). С. 33 37.
- 79. Савичева А.М., Шипицина Е.В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе // Инфекции в акушерстве и гинекологии. Медицинский совет. 2014. №9. С. 90 94.
- 80.Савичева А.М., Шипицина Е.В., Воробьева Н.Е. Инфекционные заболевания влагалища и современные подходы к диагностике и лечению // Акушерство и

- гинекология. 2016. №2. С. 120 126.
- 81.Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024с.
- 82.Симбарская М.Л. Особенности местного иммунитета слизистой оболочки влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе у женщин репродуктивного возраста: дисс. канд. мед. наук. СПб.; 2015. 137 с.
- 83. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, В.Н. Прилепская, М.Н. Костава и др. // Акушерство и гинекология. 2012. №7. С. 59 67.
- 84. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: ООО «Отрок», 2000. 272 с.
- 85.Спасов А.А. Материалы научно-практической конференции «Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области путь устойчивого развития региона», 15-16 декабря 2000 г. Волгоград: ГУ «Издатель», 2001. №1. С. 24 28.
- 86. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличиии отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза / Степанян Л.В., Черникина О.Г., Синчихин С.П., Эльдерова К.С., Цуригова З.А. // Таврический медикобиологический вестник. 2016. Т. 19. №2. С. 151 154.
- 87. Тетелютина Ф.К., Копьева О.В. Торфяно-иловые грязи в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза // Акушерство и гинекология. 2014. №5(35). С. 94 97.
- 88. «Тинакская» грязь и перспективы ее применения в гинекологической практике / Черникина О.Г., Эльдерова К.С., Цуригова З.М., Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Войнова В.И., Адамадзе К.Б., Рубальская Е.Е. // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. №1. С. 48 55.
- 89.Тихомиров А.Л. Эффективная локальная терапия вагинальных белей // гинекология. 2015. №4. С. 54 55.

- 90.Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные особенности бактериального вагиноза так ли все просто? // Медицинский вестник. 2010. №31(536). С. 12 14.
- 91. Ткаченко Л.В., Богатырева Л.Н. Патогенетический метод лечения бактериальных дисбиозов // Акушерство и гинекология. 2011. №8. С. 121 124.
- 92. Троицкий Н.С. Озеро Эльтон, его целебные свойства и лечебные учреждения. Саратов, 1916. С. 16-18.
- 93. Углова Н.Д. Пробиотики в лечении бактериального вагиноза // Лекарственный вестник. -2013. -№4(52-7). -C. 29-32.
- 94. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Рациональные подходы к терапии бактериального вагиноза. Гинекология. 2013; 15(5): С. 28 31.
- 95. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз, новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения // Акушерство и гинекологи. 2016. №4. С. 45 50.
- 96.Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. // Акушерство и гинекология. -2016. № 4. С. 133 140.
- 97. Царькова М.А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза // Медицинский совет. 2014. №2. С. 42 46.
- 98.Цуригова З.А., Черникова О.Г., Эльдерова К.С. и др. / Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы) // Исследование и практика в медицине. 2015. №4(2). С. 123 127.
- 99. Цуригова З.А., Эльдерова К.С., Черникова О.Г. и др. / Влияние пелоидотерапии на некоторые показатели местного иммунитета влагалища / Астраханский медицинский журнал. 2015. №3(2). С. 622 626.
- 100. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий // Клиническая микробиология. Антимикробная химиотерапия. 2012. №14. С. 51 58.
- 101. Чушков Ю.В. Микробиоценоз влагалища: современные возможности

- коррекции // Фарматека. -2012. №12. C. 39 44.
- 102. Штро Л.В. Применение озонотерапии в комплексном лечении бактериального вагиноза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2010. 24 с.
- 103. Эффективность пелоидотерапии при бактериальном вагинозе у женщин с невынашиванием беременности и в климактерии / Черникина О.Г., Цуригова З.А., Эльдерова К.С., Степанян Л.В., Синчихин С.П. // Врач-аспирант. 2015. Т. 72. №5.2. С. 294 302.
- 104. Юдина М.А. Оптимизация лечения бактериального вагиноза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Н. Новгород, 2014. 37 с.
- 105. Africa C.W., Nel J., Stemmet M. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonization // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2014. 11:6979–7000. DOI 10.3390/ijerph110706979.
- 106. Anahit P. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cellsand in Biofilm Communities // Molecules. 2015. Vol. 20. P.5286-5298.
- 107. Baldwin E.A., Walther-Antonio M., MacLean A.M., Gohl D.M., Beckman K.B., Chen J. et al. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery. Peer J. 2015; 3: e1398. doi: 10.7717/peerj.1398
- 108. Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial / Guedou F.A., Van Damme L., Deese J. et al. // BMC Infectious Diseases. 2013. 13:208 DOI 10.1186/1471-2334-13-208.
- 109. Bingbing Xiao, Xiaoxi Niu, Na Han et al. Predictive value of the composition of the vaginal micribiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora // Scientific reports. 2016. P. 234 237.
- 110. Bradshaw C.S., Vodstrcil L.A., Hocking JS, Law M, Pirotta M, Garland SM, De Guingand D, Morton AN, Fairley CK. Recurrence of bacterial vaginosis is

- significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. Clinical Infectious Diseases 2013; 56:777–786 DOI 10.1093/cid/cis1030.
- 111. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. BMC. Microbiol. 2015; 15(1): 276.
- 112. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and bacterial vaginosis / Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. // Med. Arch. 2013. –Vol. 67. №6. P. 428 430.
- 113. Di Giulio D.B., Callahan B.J., Mc Murdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112(35): 11060-5. Available at: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/ pnas.1502875112
- 114. Diverse vaginal microbioms in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis / Lui M.B., Xu S.R., He Y. et al. // PLoS One. 2013. Nov.12. Vol. 8. №11. P. 9812.
- 115. Doerflinger S.Y., Throop A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. J. Infect. Dis. 2014; 209(12): 1989-99. doi: 10.1093/infdis/jiu004.
- 116. Donders G.G. et al. Treatmaent of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // Pharmacother. -2014. -Vol. 15. $-\text{N} \cdot 5$. -P. 645 657.
- 117. Easmon C., Hay P., Ison C.: Bacterial vaginosis: a diagnostic approach. Published online 2016 Mar 24. doi: 10.1371.
- 118. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis / T. Klatt, D.C. Cole, D.C. Eastwood, V.M. Barnabei // J Reprod Med. 2012. Vol. 55. P. 55 61.
- 119. Farr A., Kiss H., Hagmann M., Machal S., Holzer I., Kueronya V. et al. Role of Lactobacillus species in the intermediate vaginal flora in early pregnancy: a retrospective cohort study. PLoS One. 2015; 10(12): e0144181. doi: 10.1371/journal.pone.0144181.

- 120. Fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for rapid detection of Lactobacillus and Gardnerella spp. / Machado A., Almeida C., Salgueiro D. et al. // ВМС Microbiologyю. 2013. 13:82 DOI 10.1186/1471-2180-13-82.
- 121. Foxman B., Wen A., Srinivasan U., Goldberg D., Marrs C.F., Owen J., Wing D.A., Misra D. Mycoplasma, bacterial vaginosis-associated bacteria BVAB3, race, and risk of preterm birth in a high-risk cohort. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(3): 226. e1-7.
- 122. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model / Alves P., Castro J., Sousa C. et al. // Journal of Infectious Diseases. 2014. 210:593–596. DOI 10.1093/infdis/jiu131.
- 123. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M., Vanden Broeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7(10): e45201.
- 124. Gordon K., Filippov E., Avtomeenko S. Scientific Rationale and Algorithmization of Sochi Resort Natural and Preformed Physical Therapeutic Factors in the Course of Combined Treatment of Patients with Chronic Vulvovaginitis // European Researcher. 2012. Vol. 34. №11 (2). P. 1947 1951.
- 125. Hickey R.J., Forney L.J. Gardnerella vaginalis does not always cause bacterial vaginosis // Journal of Infectious Diseases. 2014. 210:1682–1683.
- 126. Kovachev S., Dobrevski-Vacheva R. Probiotic monotherapy of bacterial vaginosis: a open, randomized trial. Akush. Ginekol. (Sofiia). 2013; 52(Suppl. 1): 36-42. (in Bulgarian).
- 127. Krasnopolskya V.N., Prilepskaya V.N., Polattic F., Zarochentseva N.V., Bayramova G.R., Caserinid M., Palmierid R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-

- controlled clinical trial. J. Clin. Med. Res. 2013; 5(4): 309-15.
- 128. Kusters J.G., Reuland EA, Bouter S, Koenig P, Dorigo-Zetsma JW. ... A semi-quantitative multiplex PCR assay for the diagnosis of bacterial vaginosis (BV)/ Eur. J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Sep; 34(9):1779-85.
- 129. Machado A., Castro J., Cereija T. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis by a new multiplex peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization method. 2015. . PeerJ 3:e780; DOI 10.7717/peerj.780.
- 130. Machado A., Jefferson K.K., Cerca N. Interactions between Lactobacillus crispatus and bacterial vaginosis (bv)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation // International Journal of Molecular Sciences. 2013. 14:12004–12 DOI 10.3390/ijms140612004.
- 131. Macklaim J.M. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by Lactobacillus Iners in health and dysbiosis / J.M. Macklaim, A.D. Fernandes, J.M. Di Bella // Microbiome. 2013. Vol. 1. P. 12.
- 132. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic assotiations / Amsel R., Totten P., Spiegel C. et al. // Am. J. Med. 1983. Vol. 74. P. 14 22.
- 133. Nugent R.P. Krohn M.A., Hiller S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation // J Clin Microbiol. 1991. Vol. 29. P. 297 301.
- 134. Poston L. Obercity in pregnancy: could lifestyle interventions work? // BMC Med. 2014. Vol. 12. №1. 201p.
- 135. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis in different sub-populations of women in sub-Saharan Africa: a cross-sectional study / Jespers V., Crucitti T., Menten J. et al. // PLoS ONE. 2014. 9:e109670 DOI 10.1371/journal.pone.0109670.
- 136. Prevalence of bacterial vaginosis among pregnant women attending antenatal care in Tikur Anbessa University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia / Mengistie Z., Woldeamanuel Y., Asrat D. et al. // ВМС Research Notesю 2014. 7:822 DOI

- 10.1186/1756-0500-7-822.
- 137. Prevalence of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae in Portuguese women and association with risk factors for bacterial vaginosis / Silva D., Henriques A., Cereija T. et al. // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2014. 124:178–179 DOI 10.1016/j.ijgo.2013.08.008.
- 138. Redelinghuys M.J., Ehlers M.M., Dreyer A.W., Kock M.M. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. Crit. Rev. Microbiol. 2015; Apr.2: 11 12.
- 139. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women / Li X.D., Wang C.C., Zhang X.J. et al. // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2014. 33:1525–1532 DOI 10.1007/s10096-014-2103-1.
- 140. Rizzo G.S., Sen S. Maternal obercity and immune dysregulation in mother and infant: A review of the evidence // Pediatr. Respir. Rev. 2014; Oct. 22.
- 141. Rumyantseva T.A., Bellen G., Romanuk T.N., Shipulina O.I., Guschin A.E., Shipulin G.A., Donders G.G. Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. J. Low. Genit. Tract Dis. 2015; 19(2): 124-8.
- 142. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective / A. Wen, U. Srinivasan, D. Goldberg et al. // J Infect Dis. 2014. Vol. 209. P. 1087–1094/
- 143. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W., Dörffel Y., Schilling J., Halwani Z. et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). Histol. Histopathol. 2014; 29(5): 567-87.
- 144. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et. al. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. Arch. Gynecol. Obstet., 2015 Mar, 291(3): 605-609.
- 145. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic

- inflammatory disease. Sex. Transm. Dis. 2013; 40(2): 117-22.
- 146. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis / Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M. et al. // PLoS ONE. 2013. 8:e74378 DOI 10.1371/journal.pone.0074378.
- 147. Van Schalkwyk J., Yudin M.H., Allen V., Bouchard C., Boucher M., Boucoiran I., Caddy S. et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37(3): 266 276.
- 148. Ventolini G. et al. Biofilm formation by vaginal Lactobacillus in vivo // Med. Hypothesis. 2015. Vol. 84 (5). P. 417-420.
- 149. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. Curr. Opin. Infect. Dis. 2013; 26: 86-89.
- 150. Witkin S.S. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. BJOG. 2015; 122(2): 213-8.
- 151. Women's Views and Experiences of the Triggers for Onset of Bacterial Vaginosis and Exacerbating Factors Associated with Recurrence / Jade Bilardi, Sandra Walker, Julie Mooney-Somers et al. PLoS One. 2016; 11(3): e/journal.pone.0150272.
- 152. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(3): 353-77. doi: 10.1093/humupd/dmu065.