

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Мина

Минакова Алена Дмитриевна

**Перспективы использования молочной кислоты в лечении бактериального
вагиноза у женщин репродуктивного возраста**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Джибладзе Теа Амирановна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ В ПОНИМАНИИ ПРИЧИН И ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Бактериальный вагиноз как актуальная проблема среди женщин репродуктивного возраста	14
1.2 Распространенность и факторы риска бактериального вагиноза	16
1.3 Причины возникновения и механизмы развития бактериального вагиноза	24
1.4 Классификация и клиническая картина бактериального вагиноза.....	29
1.5 Диагностика бактериального вагиноза.....	31
1.6 Лечение бактериального вагиноза	37
1.7 Лечение полового партнера при бактериальном вагинозе: анализ современных данных.....	52
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Дизайн исследования и критерии формирования клинических групп	57
2.2 Принципы рандомизации и применяемые терапевтические схемы	58
2.3 Алгоритм клинико-диагностического обследования пациенток.....	59
2.4 Лабораторные методы оценки вагинального микробиоценоза.....	60
2.5 Оценка эффективности терапии в контрольные точки наблюдения.....	62
2.6 Методология выявления и классификации нежелательных явлений.....	63
2.7 Методы статистической обработки и анализа данных	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	66
3.1 Сравнительный анализ демографических, репродуктивных и клинико-anamnestических показателей исследуемых групп	66
3.2 Сравнительный анализ динамики клинических симптомов и лабораторных показателей при бактериальном вагинозе до и после этиотропной терапии.....	70
3.3 Отдаленные результаты лечения бактериального вагиноза.....	80

3.4 Сравнительная оценка эффективности терапевтических схем при бактериальном вагинозе.....	81
3.5 Анализ особенностей образа жизни пациенток после лечения бактериального вагиноза.....	93
3.6 Сравнительный анализ частоты и характера нежелательных явлений.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой одну из наиболее распространенных патологий влагалищного микробиоценоза у женщин репродуктивного возраста, что определяет его высокую медико-социальную значимость. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность данного заболевания демонстрирует крайне широкий разброс – от 7% до 68% в различных популяциях, находясь в прямой зависимости от комплекса географических, экономических и этнокультурных особенностей [104]. Высокая частота встречаемости, устойчивая тенденция к рецидивированию, а также доказанная связь с серьезными осложнениями, среди которых воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и повышенная восприимчивость к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), обуславливают настоятельную потребность в разработке и внедрении современных стратегий терапии, обладающих высокой эффективностью [46, 114]. Особую актуальность проблеме придает установленное негативное влияние бактериального вагиноза на исходы гестации. Крупный мета-анализ, выполненный в 2007 году, убедительно продемонстрировал, что наличие БВ ассоциировано с более чем двукратным увеличением риска спонтанных преждевременных родов и потерь беременности на поздних сроках, что позволяет рассматривать его в качестве одного из ключевых предикторов перинатальных осложнений [107]. Помимо этого, выявлена достоверная корреляция между дисбиотическими изменениями вагинальной микрофлоры и повышением частоты бесплодия, в особенности трубно-перитонеального генеза, что вносит существенный вклад в снижение репродуктивного потенциала женской популяции [133, 165].

Современная терапия бактериального вагиноза, основанная на применении антибактериальных препаратов, таких как метронидазол и клиндамицин, демонстрирует высокую эффективность в достижении первоначального

клинического улучшения и эрадикации патогенов. Однако принципиальным ограничением данной стратегии является значительная частота рецидивов заболевания, которая, согласно данным исследования [96], наблюдается у 43% пациенток в течение трех месяцев после завершения терапии, возрастая до 58% к концу первого года наблюдения. Указанная динамика патогенетически обусловлена способностью ключевых патогенов, прежде всего *Gardnerella vaginalis*, к формированию резистентных полимикробных биопленок, а также прогрессирующим ростом уровня антибиотикорезистентности среди микроорганизмов, ассоциированных с БВ [91, 115]. Наряду с этим, антибактериальная терапия, оказывая супрессивное воздействие на аутохтонные лактобациллы, не обеспечивает полноценного и стабильного восстановления нормоценоза влагалища, создавая тем самым предпосылки для повторного нарушения хрупкого микробного баланса и формирования порочного круга рецидивов [119]. В связи с изложенным, перспективным и патогенетически обоснованным направлением совершенствования терапии представляется применение препаратов на основе молочной кислоты, направленное не только на подавление патогенной флоры, но и на активную коррекцию вагинальной экосистемы.

Степень разработанности темы исследования

В современной научной литературе накоплен значительный объем данных, раскрывающих важнейшую роль молочной кислоты в поддержании вагинального гомеостаза и обосновывающих перспективы ее применения в терапии бактериального вагиноза. Являясь естественным метаболитом лактобацилл, молочная кислота играет определяющую роль в поддержании физиологического уровня кислотности влагалищной среды (рН 3,5–4,5), создавая условия, неблагоприятные для пролиферации условно-патогенной микрофлоры. Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что в физиологических концентрациях (55–111 мМ) молочная кислота обладает способностью к

селективной инактивации патогенов, ассоциированных с БВ, включая *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, не оказывая при этом супрессивного воздействия на лактобактерии, что подчеркивает ее избирательный механизм действия [59, 120]. Существенным и клинически значимым преимуществом является ее продемонстрированная *in vitro* способность к деструкции существующих бактериальных биопленок и ингибированию формирования новых, что позволяет осуществлять воздействие на один из ключевых механизмов персистенции и рецидивирования заболевания [111].

Важным аспектом в изучении биохимических свойств данного соединения является анализ его стереоизомерных форм (L- и D-формы). Установлено, что преобладание D-формы в вагинальном отделяемом (в среднем 55%) указывает на бактериальное происхождение большей части молочной кислоты, подчеркивая ее центральную роль в поддержании микробного баланса влагалища [122]. Кроме того, исследования *in vitro* демонстрируют, что молочная кислота в условиях моделирующих анаэробную среду влагалища, способна инактивировать и такие патогены, как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, что расширяет границы ее потенциального защитного и терапевтического применения [92, 106].

Помимо экспериментальных данных появляется все больше клинических исследований, оценивающих терапевтическую эффективность молочной кислоты. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о ее достаточной эффективности в качестве монотерапии БВ, особенно в аспекте купирования симптоматики и нормализации pH влагалищной среды [8], в то время как другие работы, включая многоцентровые испытания, обосновывают целесообразность ее комбинации с антибиотиками первой линии для достижения синергичного эффекта, снижения частоты рецидивов и обеспечения пролонгированного клинического и микробиологического эффекта [19, 112]. Тем не менее, несмотря на наличие обнадеживающих данных, клиническая роль молочной кислоты, ее место в терапевтических алгоритмах – будь то монотерапия, последовательное или сочетанное применение с антимикробными средствами – требуют дальнейшего углубленного изучения. Остается недостаточно изученной сравнительная

эффективность различных комбинированных схем терапии, в частности с применением клиндамицина или деквалиния хлорида в комбинации с молочной кислотой, в отношении не только краткосрочных, но и, что особенно важно, отдаленных результатов лечения. Таким образом, разработка и комплексная оценка новых патогенетически обоснованных терапевтических стратегий, направленных не только на эрадикацию патогенов, но и на активное восстановление защитной микробной экосистемы влагалища, представляет собой актуальную и востребованную задачу современной гинекологии, решение которой позволит повысить эффективность помощи женщинам репродуктивного возраста, страдающим бактериальным вагинозом.

Цель и задачи исследования

Повысить эффективность лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста на основе комбинированного применения молочной кислоты с противомикробными средствами

Задачи исследования:

1. Определить клинико-лабораторную эффективность интравагинального применения молочной кислоты в режиме монотерапии и в сочетании с антимикробными препаратами при лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.
2. Сравнить эффективность одноэтапных и двухэтапных схем лечения бактериального вагиноза.
3. Провести сравнительный анализ частоты побочных эффектов и нежелательных явлений при применении различных схем терапии бактериального вагиноза.
4. Изучить отдаленные результаты монотерапии молочной кислотой и клиндамицином, их последовательного применения, а также комбинации молочной кислоты и деквалиния хлорида.

5. Выявить поведенческие факторы риска, ассоциированные с нарушением вагинального микробиома и рецидивами бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна

Впервые проведено рандомизированное контролируемое исследование с комплексной сравнительной оценкой эффективности и безопасности двухэтапных схем терапии бактериального вагиноза с последовательным применением antimicrobных и антисептических препаратов (клиндамицина, деквалиния хлорида) и молочной кислоты в качестве реабилитации.

Установлена высокая эффективность двухэтапной схемы на основе интравагинального клиндамицина с последующей коррекцией молочной кислотой в отдаленном периоде, обеспечивающая достоверное снижение частоты рецидивов через 6 месяцев наблюдения.

Определена высокая эффективность двухэтапной схемы с использованием деквалиния хлорида и молочной кислоты, сопоставимая с результативностью комбинации клиндамицина и молочной кислоты, что обосновывает ее применение в качестве альтернативного варианта терапии.

Определена средняя продолжительность безрецидивного течения при применении комбинированного лечения. Выявлены социальные факторы, способствующие активации дисбиотического процесса: курение, отсутствие барьерной контрацепции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комбинированное применение молочной кислоты с antimicrobными препаратами (клиндамицином или деквалиния хлоридом) с высокой диагностической точностью и статистической достоверностью повышает

эффективность лечения бактериального вагиноза, что позволяет рекомендовать двухэтапные схемы в качестве патогенетически обоснованного стандарта терапии.

Установленная роль молочной кислоты в восстановлении вагинального микробиоценоза подтверждает целесообразность ее включения в терапевтические схемы для снижения частоты рецидивов.

Выявленные корреляции между применением барьерной контрацепции, отказом от курения и поддержанием нормального микробного баланса обосновывают необходимость внедрения образовательных и профилактических мер в клиническую практику.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в рамках проспективного открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования, соответствующего принципам доказательной медицины и стандартам биоэтики. Проведено комплексное обследование 128 женщин репродуктивного возраста с клинически верифицированным диагнозом бактериального вагиноза.

На основании критериев включения в исследование и метода простой рандомизации сформированы четыре клинические группы: пациентки первой группы (n=34) получали монотерапию молочной кислотой; второй группы (n=31) – последовательное лечение клиндамицином с последующей коррекцией молочной кислотой; третьей группы (n=33) – комбинированную терапию деквалиния хлоридом и молочной кислотой; четвертой группы (n=30) – монотерапию клиндамицином.

Всем участницам проведен комплекс диагностических мероприятий в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Обследование включало: сбор клинико-anamnestических данных; гинекологический осмотр с оценкой критериев Амсея; определение pH влагалищной среды; выполнение аминотеста; микроскопическое исследование вагинальных мазков, окрашенных по Граму; молекулярно-биологическую диагностику методом полимеразной цепной

реакции в реальном времени для количественной оценки состояния вагинального микробиоценоза.

Основной задачей данного контролируемого исследования стала сравнительная оценка эффективности и безопасности двухэтапного подхода, последовательно сочетающего антимикробную терапию и коррекцию молочной кислотой для восстановления вагинального гомеостаза.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность комбинированной терапии бактериального вагиноза, включающая последовательное применение антимикробного препарата и молочной кислоты (96,8–96,9%, $p < 0,001$) превосходит монотерапию (85,3–86,7%; $p < 0,001$) по клинико-лабораторной эффективности. Двухэтапный подход к лечению – эрадикация патогенов с последующим восстановлением кислотности и микробиоценоза влагалища – обеспечивает статистически достоверное преимущество над одноэтапным лечением ($p < 0,001$) благодаря комплексному воздействию на патогенез заболевания.

2. Наиболее устойчивый результат через 6 месяцев наблюдения демонстрирует двухэтапная схема лечения на основе клиндамицина с молочной кислотой, которая обеспечивала ремиссию у 88,5% пациенток, что оказалось выше результатов монотерапии и схемы лечения с деквалиния хлоридом ($p < 0,001$).

3. Монотерапия молочной кислотой в форме суппориторий в дозе 100 мг в течение 10 дней, в отличие от схем, содержащих антимикробные средства, не вызывает нежелательных явлений и может быть рекомендована для лечения спорадического бактериального вагиноза у пациенток с их непереносимостью.

4. Выявлены ключевые модифицируемые факторы, влияющие на микробный баланс и клинические проявления: частота рецидивов при использовании барьерной контрацепции (2,3%) в 10 раз ниже, чем при использовании прерванного полового акта (23,1%; $p = 0,001$). Табакокурение

является независимым фактором, оказывающим подавляющее действие на лактобациллярную микрофлору ($p < 0,001$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (отрасли наук: медицинские науки), а также области исследования, предусмотренной пунктом 4 паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и выводов исследования обеспечена достаточным объемом клинического материала (128 женщин репродуктивного возраста), применением современных методов обследования, рандомизированным контролируемым дизайном, комплексной оценкой ближайших и отдаленных результатов лечения, а также использованием современных методов статистической обработки данных с применением языка программирования Python и специализированных библиотек (NumPy, pandas, SciPy, statsmodels) и дополнительной верификацией методом бутстреп-анализа.

Клиническая часть работы (наблюдение за пациентками, сбор материала, выполнение лечебных и диагностических процедур) выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии – в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского Университета. Лабораторные исследования (микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму, молекулярно-биологическая диагностика методом ПЦР) проводились в межклинических бактериологической и иммунологической лабораториях Сеченовского Университета.

Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на заседании кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
(протокол № 6 от 26 ноября 2025 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс клинико-диагностического отделения №1 клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 724 от 14.10.2025).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по специальности «Акушерство и гинекология» (акт № 741-у от 14.10.2025).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены направление исследования, его цель и задачи. Автором лично проводилась разработка дизайна, планирование и организация всех этапов исследования.

Проведен самостоятельный поиск, анализ и систематизация данных отечественной и зарубежной литературы по проблематике терапии бактериального вагиноза, что послужило основой для обоснования актуальности темы и формирования методологии.

Лично автором осуществлялись отбор пациенток для включения в исследование и их клинико-лабораторное обследование, включая сбор биоматериала, проведение аминотеста и измерение рН влагалищной среды. В

соответствии с разработанным протоколом автором выполнялось динамическое наблюдение за пациентками в установленные контрольные точки (через 14 дней, 3 и 6 месяцев после лечения), включавшее клинический осмотр, оценку симптомов и повторный забор биоматериала.

Автором самостоятельно проводилось анкетирование для выявления факторов риска и оценки отдаленных результатов лечения. Выполнены анализ и интерпретация данных микроскопии вагинальных мазков и молекулярно-биологических исследований. Также была проведена систематизация, статистическая обработка всего полученного массива данных и сравнительный анализ эффективности и безопасности различных терапевтических схем.

На основании проведенной работы сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации по оптимизации лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы. Работа содержит 17 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает 166 источников, из них 24 на русском языке и 142 на английском языке.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ В ПОНИМАНИИ ПРИЧИН И ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Бактериальный вагиноз как актуальная проблема среди женщин репродуктивного возраста

Влагалище функционирует как сложная динамическая экосистема, состав микробиоты которой подвержен значительным изменениям в различные периоды жизни женщины. На ее состояние оказывают влияние множественные детерминанты, среди которых ключевыми являются уровень кислотности (pH), концентрация гликогена в эпителиальных клетках, гормональный статус, текущая фаза менструального цикла и активность локального иммунитета. Микробные сообщества играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза вагинальной среды, выступая в качестве основного механизма защиты от инвазии и колонизации условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Классической моделью здорового вагинального микробиоценоза считается состояние, при котором доминируют бактерии рода *Lactobacillus*. Защитный механизм их действия обусловлен совокупностью факторов и включает продукцию молочной кислоты, обуславливающую низкие значения pH (3,8–4,5), конкуренцию с условно-патогенными видами за адгезию к эпителиоцитам и питательные ресурсы, а также синтез антимикробных веществ, таких как бактериоцины и перекись водорода (H_2O_2). Вопрос об антимикробной эффективности H_2O_2 *in vivo* остается дискуссионным. Экспериментальные исследования *in vitro* демонстрируют, что в физиологических концентрациях (менее 100 мкМ) перекись водорода не подавляет рост большинства бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, а также не проявляет активности в отношении таких патогенов, как вирус простого герпеса 2-го типа (HSV-2) и *Neisseria gonorrhoeae* (возбудитель гонореи). При этом сверхфизиологические дозы H_2O_2 (порядка 10 мМ) оказывают цитолитическое действие прежде всего на сами лактобациллы, не затрагивая основную массу условно-патогенных видов. В отличие от H_2O_2 ,

молочная кислота в физиологически релевантных концентрациях (55–111 мМ) и при рН 4,5 проявляет выраженную бактерицидную активность в отношении широкого спектра БВ-ассоциированных микроорганизмов, не оказывая при этом ингибирующего действия на лактобактерии. Эти данные позволяют считать именно молочную кислоту, а не перекись водорода, ключевым эффекторным молекулярным фактором, обеспечивающим защиту вагинальной экосистемы [59, 120].

Молочная кислота существует в виде двух оптических изомеров (L- и D-форм), которые обладают идентичной химической формулой, но различаются пространственным строением, что и обуславливает разницу в их биологической активности. Физиологически значимая L-форма данного соединения составляет основу метаболической продукции вагинального эпителия. Для этих клеток характерен синтез преимущественно L-формы, в то время как различные бактерии способны образовывать оба стереоизомера. По этой причине соотношение между двумя формами может служить индикатором их происхождения: повышенная доля D-изомера, которая в среднем достигает 55% (с вариациями от 6% до 75%), указывает на его микробный генез. Экспериментально подтверждено, что в анаэробных условиях *in vitro* молочная кислота эффективно подавляет рост таких патогенов, как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Escherichia coli* [38, 92, 106]. Классификация вагинального микробиома, предложенная Ravel J. и соав. в 2011 году, основывается на исследовании 396 бессимптомных женщин репродуктивного возраста и включает пять основных типов сообществ (CST). Четыре из них (CST-I, CST-II, CST-III, CST-V) отличаются выраженным доминированием конкретных видов лактобацилл: соответственно *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii*. Пятый тип, CST-IV, принципиально отличается низкой долей лактобацилл и высокой степенью бактериального разнообразия. Его состав представлен широким спектром облигатно-анаэробных родов, включая *Prevotella*, *Dialister*, *Fannyhessea vaginae* (ранее *Atopobium vaginae*), *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Fingoldia* и *Mobiluncus*. Отсутствие доминирующего вида в данном типе сообщества (CST-

IV) приводит к равномерному распределению таксонов в составе микробного сообщества [157].

Последующее исследование динамики вагинальной микробиоты, выполненное Gajer и соавт. в 2012 году, углубило понимание структуры микробных сообществ. По результатам шестнадцатинедельного наблюдения за тридцатью двумя женщинами было идентифицировано три устойчивых кластера с преобладанием *L. crispatus* (CST-I), *L. gasseri* (CST-II) и *L. iners* (CST-III). Примечательно, что *L. jensenii* не сформировал самостоятельного кластера, что, по-видимому, объясняется его сравнительно низкой частотой встречаемости среди обследованных женщин. Гетерогенные сообщества были дифференцированы на типы IV-A и IV-B. Состав CST-IV-A отличался присутствием невысокого количества лактобацилл (включая *L. crispatus* и *L. iners*) на фоне разнообразия анаэробных бактерий, таких как *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Fingoldia* и *Streptococcus*. Напротив, для CST-IV-B было свойственно повышенное содержание *Atopobium*, а также широкого спектра бактерий, связанных с бактериальным вагинозом: *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* и *Peptoniphilus*. Была выявлена выраженная корреляция между высокими показателями по шкале Ньюджента и сообществами типа CST-IV-B, в то время как CST-IV-A чаще ассоциировался с умеренными значениями. Эта закономерность подтверждает прямую взаимосвязь между спецификой микробного состава и клинической картиной бактериального вагиноза [144].

1.2 Распространенность и факторы риска бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз представляет собой дисбаланс вагинального микробиома, характеризующийся снижением доминирования лактобактерий, продуцирующих молочную кислоту, и чрезмерным ростом анаэробных микроорганизмов, создающих щелочную среду, неблагоприятную для нормальной микрофлоры. Это состояние остается одной из наиболее распространенных гинекологических патологий среди женщин разных регионов мира.

Эпидемиологические данные демонстрируют значительные географические различия в распространенности БВ. Наибольшие показатели зафиксированы в странах Южной и Восточной Африки: 37% в Гамбии, 44% в Кении, 51% в Лесото и 68% в Мозамбике, тогда как в Западной Африке, например, в Буркина-Фасо, этот показатель не превышает 7%. В Западной Европе заболеваемость БВ остается на относительно низком уровне, однако в отдельных странах, таких как Польша (19%), Турция (23%) и Норвегия (24%), отмечается умеренно высокая распространенность. В США частота БВ варьирует в зависимости от расовой и этнической принадлежности: среди белых женщин заболевание выявляется в 23% случаев, среди испаноязычных – в 32%, а среди афроамериканок достигает 51% [104].

Мета-анализ, проведенный в 2007 году, подтвердил, что БВ служит значимым фактором риска неблагоприятных исходов беременности, особенно у женщин со сроком гестации менее 37 недель. Установлено, что наличие БВ более чем в два раза увеличивает вероятность преждевременных родов как у бессимптомных пациенток, так и у женщин с признаками угрожающих преждевременных родов. Кроме того, БВ ассоциирован с повышенным риском поздних выкидышей и инфекционных осложнений у беременных без клинических проявлений. При этом промежуточная вагинальная микрофлора не оказывала существенного влияния на исходы беременности. Полученные результаты подчеркивают важность своевременной диагностики и терапии БВ для снижения риска серьезных акушерских осложнений [107].

Связь между БВ и женским бесплодием остается предметом активного изучения. Согласно систематическому обзору и мета-анализу 2013 года, БВ выявляется у 19% бесплодных женщин, причем наиболее часто – у пациенток с трубным фактором бесплодия. Однако влияние БВ на вероятность зачатия, в том числе после применения вспомогательных репродуктивных технологий, остается неоднозначным. Было установлено, что БВ повышает риск доклинических потерь беременности, но не увеличивает вероятность выкидыша в первом триместре. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли БВ в нарушении репродуктивной

функции, что обосновывает необходимость лечения даже бессимптомных форм заболевания. Ограничением большинства исследований был их перекрестный дизайн, не позволяющий установить причинно-следственные связи между БВ и бесплодием [133].

Перекрестное исследование Wilson и соавт. продемонстрировало, что у женщин с трубным фактором бесплодия частота БВ значительно выше, чем при других формах бесплодия. В исследовании приняли участие 749 женщин, у 24,3% из которых были обнаружены признаки БВ. Распределение БВ по типам бесплодия составило: 36,4% при трубном факторе, 15,6% при мужском факторе, 33,3% при ановуляции, 12,5% при эндометриозе и 18,9% при необъяснимом бесплодии. Многомерный анализ с поправкой на возраст и курение подтвердил, что вероятность БВ у женщин с трубным бесплодием была достоверно выше, чем у пациенток с эндометриозом, мужским фактором или необъяснимым бесплодием. Аналогичная тенденция наблюдалась у женщин с ановуляцией, у которых риск БВ оказался в 3–4 раза выше по сравнению с другими группами. Эти результаты указывают на возможную связь БВ с воспалительными процессами в малом тазу и повреждением маточных труб, хотя точный механизм этой взаимосвязи требует дальнейшего изучения. Кроме того, высокая распространенность БВ у женщин с ановуляцией позволяет предположить влияние гормональных факторов на состояние вагинального микробиоценоза [165].

Другое исследование, проведенное Mania-Pramanik и соавт., также выявило корреляцию между бактериальным вагинозом и бесплодием. Из 510 обследованных женщин БВ был диагностирован у 14,1%, при этом статистически значимая ассоциация между наличием БВ и бесплодием подтвердилась. Интересно, что среди беременных женщин частота БВ оказалась существенно ниже. Дополнительно у пациенток с БВ отмечались сопутствующие инфекции, включая кандидозный вульвовагинит, хламидийную и папилломавирусную инфекцию. Полученные данные свидетельствуют о том, что БВ может играть роль в патогенезе бесплодия, тогда как его отсутствие способствует нормальному течению беременности [110].

Одним из значимых факторов риска развития бактериального вагиноза является спринцевание. Исследования показывают, что женщины, практикующие его ежемесячно, сталкиваются с повышенной частотой возникновения этого состояния. Наибольший риск отмечен среди тех, кто прибегал к этой процедуре в течение последних семи дней (ОШ 2,1, 95% доверительный интервал 1,3–3,1). При этом как спринцевание для облегчения симптомов (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,1–2,6), так и с гигиенической целью (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,0–1,9) ассоциируются с увеличением вероятности развития бактериального вагиноза. Аналогичные закономерности выявлены в отношении присутствия *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и снижения количества лактобацилл, продуцирующих перекись водорода [72].

Исследование Sabo M.C. и соавт. демонстрирует, что влияние спринцевания на вагинальную микрофлору варьируется в зависимости от географического и этнического факторов. У женщин из США эта практика связана с повышенной вероятностью обнаружения микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, включая БВАБ1, БВАБ2, *Mageeibacillus indolicus*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia/Sneathia*, *Megasphaera* и *Gardnerella vaginalis*. В то же время у кенийских женщин подобной зависимости не выявлено. Эти данные подчеркивают, что региональные и этнические особенности могут опосредовать влияние спринцевания на микробиоту влагалища [43].

Экспериментальные исследования *in vitro* подтверждают негативное воздействие растворов для спринцевания на основе уксуса, йода и пищевой соды. Эти средства не только вызывают гибель вагинальных эпителиальных клеток, но и подавляют рост полезных лактобактерий. Совместное культивирование эпителиальных клеток с лактобактериями после обработки растворами для спринцевания показало, что присутствие лактобацилл частично снижает цитотоксический эффект. Однако взаимодействие с *Lactobacillus iners* сопровождалось повышением уровня провоспалительных цитокинов IL6 и IL8 и снижением противовоспалительного IL1RA, независимо от применения спринцевания. Интересно, что *L. crispatus* и *L. jensenii* уменьшали продукцию IL6 без воздействия растворов, но усиливали ее после применения уксусного раствора.

Полученные данные свидетельствуют о том, что спринцевание может нарушать эпителиальный барьер, провоцировать воспалительные реакции и ослаблять защитные свойства лактобактерий. Это подтверждает необходимость отказа от данной практики в соответствии с клиническими рекомендациями [99].

Курение остается одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития бактериального вагиноза. Помимо общеизвестного негативного влияния на респираторную и иммунную системы, табакокурение способствует структурным изменениям слизистых оболочек и угнетению местного иммунитета, что создает благоприятные условия для бактериальных и вирусных инфекций [41]. В когортном исследовании, включившем 956 женщин (131 с подтвержденным БВ), распространенность курения среди пациенток с БВ достигала 52%, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышал 32%. При этом была обнаружена прямая зависимость между интенсивностью курения и вероятностью развития БВ [95]. Эти данные подтверждаются результатами других исследований, где курение рассматривается как независимый фактор риска [42, 161]. Особый интерес представляет влияние курения на биохимический состав влагалищной среды. У курящих женщин, особенно с IV типом микробиоты, отмечается повышенная концентрация биогенных аминов (кадаверин, путресцин, агматин, тирамин, триптамин), которые стимулируют рост анаэробных бактерий, подавляют иммунный ответ и снижают устойчивость к стрессовым факторам [161]. Кроме того, у курящих женщин наблюдается значительное уменьшение количества лактобацилл, в частности *L. crispatus*, который преобладает у некурящих [42].

Важную роль в патогенезе БВ играет и пищевой статус, в частности уровень фолатов. Данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES, 2001–2004 гг.) с участием 1954 человек продемонстрировали, что высокие концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах ассоциируются со снижением риска БВ на 35% и 32% соответственно по сравнению с минимальными уровнями. Эти результаты подчеркивают потенциальную роль фолатов в профилактике и терапии БВ [116].

Отдельного внимания заслуживает взаимосвязь между методами контрацепции и риском БВ. Мета-анализ Vodstrcil и соавт. выявил, что применение гормональных контрацептивов (комбинированных эстроген-гестагенных, прогестерон-содержащих и неуточненных форм) связано со снижением распространенности БВ на 32%, уменьшением относительного риска его возникновения на 18% и сокращением частоты рецидивов на 31%. Эти данные указывают на устойчивый протективный эффект гормональной контрацепции независимо от ее типа [97].

В то же время использование медьсодержащих внутриматочных спиралей (Cu-IUD) ассоциируется с повышением риска БВ. Проспективное когортное исследование показало, что у женщин, применяющих Cu-IUD, частота БВ достигает 153,6 случаев на 100 человеко-лет (95% ДИ: 145,2–162,4), что на 28% выше по сравнению с теми, кто не использует гормональные или негормональные методы контрацепции. Наибольший риск отмечается в первые 6 месяцев после установки спирали (OR = 1,52; 95% ДИ: 1,16–2,00) и сохраняется в течение 18 месяцев ($p < 0,05$). После удаления Cu-IUD частота БВ возвращается к исходным значениям в течение года [83].

Аналогичные результаты получены в перекрестном исследовании с участием 16 314 женщин: БВ диагностировался у 14,8% пользовательниц медных ВМС по сравнению с 9,7% при использовании гормональных ВМС и 11,1% при отсутствии внутриматочной контрацепции. При этом длительное применение Cu-IUD (более 2 лет) увеличивало вероятность БВ в 2,55 раза ($p = 0,003$) [108].

В контексте профилактики БВ значимую роль играет использование барьерных методов контрацепции. Исследование Hutchinson и соавт., включившее 871 женщину из группы высокого риска ИППП, показало, что регулярное применение презервативов (10 из 10 половых актов) ассоциировалось со снижением частоты БВ (скорректированное ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,35–0,88) и носительства анаэробных грамотрицательных палочек (ОШ = 0,58; 95% ДИ: 0,36–0,94) [98].

Проведенный всесторонний анализ научных данных подтверждает, что бактериальный вагиноз находится в прямой зависимости от особенностей сексуального поведения, включая количество половых партнеров и использование барьерных методов контрацепции. Исследования демонстрируют, что вероятность возникновения данного состояния возрастает среди женщин, имеющих новых или нескольких мужчин-партнеров, а также среди тех, кто вступает в однополые отношения. При этом систематическое применение презервативов снижает риск развития заболевания, что подчеркивает роль защищенных контактов в профилактике нарушений вагинальной микрофлоры. Впервые объединенные в рамках настоящего обзора данные свидетельствуют о четкой взаимосвязи между сексуальной активностью, включая частую смену партнеров, и возникновением бактериального вагиноза. Минимизация незащищенных половых актов может рассматриваться как эффективная мера для сокращения частоты первичных случаев и рецидивов этой патологии [137].

Дополнительные доказательства были получены в ходе двухлетнего австралийского исследования, посвященного изучению вагинального микробиома у женщин, состоящих в однополых отношениях. Ученые проанализировали влияние сексуального поведения и предшествующих эпизодов бактериального вагиноза на состав микрофлоры. Результаты показали, что появление нового партнера провоцировало резкое увеличение бактериального разнообразия и дестабилизацию микробного сообщества. В частности, у женщин, сообщивших о начале отношений с другой женщиной, чаще выявлялось преобладание *Gardnerella vaginalis* и анаэробных микроорганизмов, характерных для бактериального вагиноза, в отличие от групп с доминированием *Lactobacillus crispatus*, ассоциированных со здоровой микрофлорой. Полученные данные указывают на значимое воздействие смены партнера на вагинальный микробиом, особенно среди женщин, практикующих секс с женщинами. Этот процесс сопровождается увеличением численности условно-патогенных бактерий, что создает предпосылки для дисбиоза и повышает вероятность развития клинически выраженного бактериального вагиноза [100].

Бактериальный вагиноз увеличивает риск возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Согласно масштабному исследованию с участием 3620 женщин, у пациенток с БВ, диагностированным по шкале Ньюджента, риск развития ВЗОМТ выше на 53%, чем у женщин без дисбиоза. Статистическая достоверность этого вывода подтверждается скорректированным отношением рисков 1,53 (95% ДИ: 1,05–2,21). Еще одним независимым фактором риска является практика вагинальных спринцеваний, которая повышает вероятность ВЗОМТ на 47% (aHR 1,47; 95% ДИ: 1,03–2,09) [46].

Нарушение микробного гомеостаза влагалища при БВ не только благоприятствует развитию восходящих инфекций, но и формирует условия для колонизации патогенами, передающимися половым путем. Согласно имеющимся данным, у пациенток с бактериальным вагинозом отмечается более высокая частота выявления гонорей и хламидиоза по сравнению с женщинами, имеющими нормальный состав микробиоты. Ключевой протективный эффект обеспечивают лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, которые снижают восприимчивость слизистых к инфицированию *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [51]. При этом наблюдается кумулятивная зависимость: каждый перенесенный эпизод БВ увеличивает риск последующего инфицирования хламидиозом на 13%, а гонореей – на 26% [44].

Мета-анализ, проведенный Arlene C. Seña и соавт., выявил устойчивую ассоциацию между бактериальным вагинозом и инфицированием *Trichomonas vaginalis*. После коррекции на смещающие факторы и несмотря на гетерогенность исследований, скорректированное отношение шансов достигло 1,87 (95% ДИ: 1,45–2,40; $p = 0,007$), что соответствует почти двукратному повышению риска коинфекции влагалищной трихомонадой у женщин с БВ. [48].

Согласно мета-анализу Atashili J. и соавт., бактериальный вагиноз является фактором риска инфицирования ВИЧ с увеличением вероятности заражения в 1,6 раза (95% ДИ 1,2–2,1). Особенно убедительно наличие данной связи у женщин с низким риском заражения половым путем, что подчеркивает самостоятельную роль микробиома в патогенезе ВИЧ-инфекции [47].

В исследовании Esber A. и соавт. была установлена связь между вирусом простого герпеса 2-го типа (HSV-2) и развитием бактериального вагиноза (БВ). Мета-анализ проспективных исследований подтвердил значимое повышение риска (OR = 1,55; 95% ДИ 1,30–1,84) при полной однородности данных ($I^2 = 0$). Полученные результаты позволяют рассматривать противовирусную терапию в качестве меры для снижения частоты БВ и предотвращения его осложнений [132].

Таким образом, бактериальный вагиноз выступает не только как самостоятельная патология, но и как значимый кофактор множества гинекологических и инфекционных осложнений. При этом многие из факторов, способствующих развитию БВ, поддаются коррекции, что открывает возможности для профилактики и снижения связанных с ним рисков.

1.3 Причины возникновения и механизмы развития бактериального вагиноза

На протяжении более шестидесяти лет научное сообщество предпринимает попытки установить точные причины возникновения бактериального вагиноза, однако патогенез этого состояния остается не до конца изученным. Одна из фундаментальных гипотез, выдвинутая Schwebke J.R. и соавт., предполагает, что ключевым этиологическим агентом БВ является *Gardnerella vaginalis*. В рамках данной концептуальной модели *G. vaginalis*, передаваясь при половых контактах, образует на поверхности вагинального эпителия устойчивую бактериальную биопленку. Формированию этой структуры способствует синергетическое взаимодействие с анаэробной микрофлорой и конкурентное вытеснение лактобацилл [136].

История изучения *Gardnerella vaginalis* отражает эволюцию представлений о природе БВ. В 1955 году H.L. Gardner и C.D. Dukes впервые выделили этот микроорганизм у пациенток с неспецифическим вагинитом. Изначально бактерия была отнесена к роду *Haemophilus* и названа *Haemophilus vaginalis* из-за слабой окрашиваемости по Граму и требовательности к питательным средам, содержащим

кровь [58]. Однако последующие исследования показали, что микроорганизм не нуждается в гемине или NAD для роста, что исключало его принадлежность к гемофильным бактериям. Кроме того, в ряде случаев наблюдалась грамположительная реакция, что привело к его временной реклассификации в *Corynebacterium vaginale* [89, 166]. Дальнейший анализ показал несоответствие характеристик *Corynebacterium vaginale* типичным признакам коринебактерий: отсутствие арабинозы в клеточной стенке и отрицательная каталазная активность [73]. В 1980 году масштабные таксономические исследования, включая гибридизацию ДНК, электронную микроскопию и анализ клеточных структур, подтвердили уникальность микроорганизма. Это послужило основанием для создания нового рода *Gardnerella* с единственным видом – *Gardnerella vaginalis* [54, 93]. Терминология заболевания также претерпела изменения: в 1984 году термин «неспецифический вагинит» был заменен на «бактериальный вагиноз», что более точно отражало отсутствие выраженного воспалительного компонента, характерного для классических вагинитов [150]. Эти изменения подчеркивают сложность патогенеза БВ, который остается предметом активных научных дискуссий.

Согласно современным представлениям, вирулентные штаммы *Gardnerella* spp. играют ключевую роль в формировании высокоорганизованной полимикробной биопленки на поверхности вагинального эпителия, что является важным диагностическим маркером бактериального вагиноза [45].

Ключевые доказательства этой роли были получены в работе Swidsinski и соавт. с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), позволившей изучить организацию бактериальных сообществ при данном заболевании. Согласно полученным данным, у 90% пациенток с установленным диагнозом на поверхности вагинального эпителия формируется плотная адгезивная биопленка, покрывающая более 50% его площади. Основным компонентом этой биопленки является

Gardnerella vaginalis, составляющая от 60% до 95% ее биомассы. Исследование также подтвердило, что классические «ключевые клетки»,

используемые в клинической диагностике, – это десквамированные эпителиальные клетки, поверхность которых *in vivo* была покрыта описанной биопленкой [133].

Важным фактором вирулентности *Gardnerella vaginalis* выступает продукция сиалидазы – фермента, гидролизующего терминальные остатки сиаловых кислот в составе гликанов. Помимо модификации функций гликоконъюгатов, десиализация создает условия, благоприятствующие адгезии, колонизации и диссеминации разнообразных вагинальных патогенов [61]. Опосредованное сиалидазой удаление сиаловых кислот с компонентов слизи ослабляет защитные свойства влажностного барьера, способствует фиксации бактерий на эпителии и стимулирует формирование биопленки, тем самым повышая инфекционный потенциал микроорганизма [148].

Важным этапом в изучении таксономии *Gardnerella* стало исследование Vaneechoutte и соавт., в котором с применением полногеномного секвенирования, биохимического анализа и МАЛДИ-МС было установлено, что род *Gardnerella* включает как минимум 13 геномно-различающихся видов, тогда как ранее считался монотипным. Из них лишь один сохранил традиционное название – *G. vaginalis*, три получили официальные наименования (*G. piovii*, *G. leopoldii*, *G. swidsinskii*), а остальные девять обозначены как *Gardnerella* GSP01– GSP13 ввиду недостаточного количества изолятов для полной таксономической верификации [84].

Клиническая значимость видового разнообразия *Gardnerella* подтверждена в работе Munch M. и соавт., где с помощью количественной ПЦР, нацеленной на ген *srpB0*, проведен сравнительный анализ концентрации и состава этих бактерий у женщин с бактериальным вагинозом и без него. Результаты показали, что при БВ частота выявления трех и более видовых групп (*G. vaginalis*, *G. piovii/pickettii*, *G. swidsinskii/greenwoodii*, *G. leopoldii*) достигает 91,1%, тогда как в контрольной группе – лишь 32,0% ($P < 0,0001$). При этом риск развития БВ в течение 100 дней у носительниц множественных видов *Gardnerella* составил 60,5% против 3,7% у женщин с меньшим разнообразием ($P < 0,0001$). Однако ни один из видов не может рассматриваться как специфический диагностический маркер БВ, что подчеркивает сложность этиопатогенетических механизмов этого состояния [90].

В природных условиях бактерии чаще всего существуют в форме биопленок – структурированных сообществ клеток, прикрепленных к поверхности или друг к другу и заключенных в производимый ими полимерный матрикс. Исследования показывают, что инициация формирования биопленки зависит от видовоспецифичных сигналов окружающей среды, что позволяет бактериям эффективно колонизировать свои экологические ниши. В то же время развитие зрелой биопленки регулируется консервативными для разных видов факторами, такими как доступность питательных веществ и система кворум-сенсинга. Эти сигналы вызывают структурные перестройки, обеспечивающие оптимальное поступление питательных веществ. Например, толщина биопленки достигает максимума при умеренной концентрации питательных веществ, тогда как в условиях их избытка или сильного дефицита клетки переходят в планктонное состояние, что улучшает доступ к ресурсам или способствует распространению в новые местообитания. Аналогичным образом, кворум-сенсинг контролирует образование каналов и столбчатых структур, способствуя эффективному распределению питательных веществ внутри биопленки. Процесс формирования биопленки включает четыре основных этапа: прикрепление к поверхности, образование микроколоний, увеличение толщины и формирование архитектуры. Ранние стадии (адгезия и формирование микроколоний) регулируются видоспецифичными сигналами, отражающими адаптацию к естественной среде обитания. Напротив, на поздних стадиях (созревание) ключевую роль играют универсальные механизмы, связанные с физиологией клеток в составе биопленки [141].

Рассмотренные универсальные закономерности биопленкообразования наглядно проявляются в патогенезе бактериального вагиноза. Согласно исследованию Alves P. и соавт., анализ 30 изолятов от пациентов с БВ показал, что ключевую роль в этом процессе играет *Gardnerella vaginalis*, обладающая наиболее выраженным вирулентным потенциалом. Это подтверждается ее исключительной способностью к адгезии, цитотоксичности и формированию биопленок. Сравнительная оценка продемонстрировала, что *G. vaginalis* и *Mycoplasma hominis*

значимо превосходят другие виды по адгезивной активности к монослою клеток HeLa. При этом *G. vaginalis* показала наивысшие результаты, что подтверждает ее статус первичного колонизатора. Хотя 80% изолятов обладали низкой цитотоксичностью, именно *G. vaginalis* вызывала наиболее серьезные повреждения эпителиальных клеток. Способность к биопленкообразованию *in vitro* зависела от состава питательной среды, однако количественный анализ однозначно установил, что наиболее плотные и устойчивые биопленки с максимальным биопленочным индексом (BFI – Biofilm Index) формирует *G. vaginalis*. Помимо нее, значительный биопленкообразующий потенциал выявлен у большинства других БВассоциированных микроорганизмов, что указывает на коллективный вклад микробных сообществ в развитие патологии. Все изученные изоляты оказались резистентны к метронидазолу и тинидазолу, в то время как устойчивость к клиндамицину наблюдалась лишь у 67% штаммов. Вероятно, такой профиль резистентности связан с широким применением эмпирической антибиотикотерапии. Таким образом, хотя высокой адгезивной активностью характеризовались и *G. vaginalis*, и *M. hominis*, их патогенетические роли различаются. *M. hominis* вызывал минимальное повреждение клеток, что ставит под сомнение его ведущую роль в патогенезе. В отличие от него, *G. vaginalis* сочетала высокую адгезию с выраженной цитотоксичностью. Ограниченный же потенциал к биопленкообразованию был выявлен только у *Klebsiella/Enterobacter*, *Escherichia coli* и *Bacillus firmus*. По-видимому, способность формировать многовидовые биопленки служит ключевым механизмом, обеспечивающим высокий и универсальный уровень антибиотикорезистентности среди гетерогенных БВ-ассоциированных микроорганизмов [91].

Современные представления о патогенезе БВ были пересмотрены в работе Muzny С.А. и соавт., предложивших обновленную концептуальную модель. Согласно ей, ключевую роль в развитии заболевания играют вирулентные штаммы *G. vaginalis*, *Prevotella bivia* и *Atopobium vaginae*. Авторы подчеркивают, что данная модель остается актуальной независимо от метода диагностики (критерии Амсея, шкала Ньюджента или молекулярные тесты) и субъективного восприятия

симптомов пациентками, поскольку клинические проявления БВ могут варьироваться и не всегда коррелируют с лабораторными показателями. Вместе с тем, другие бактерии, связанные с БВ, также могут участвовать в патогенезе, однако их вклад требует дальнейшего изучения [35].

Дополнительное понимание межмикробных взаимодействий при БВ было получено в исследовании Castro J. и соавт., где анализировались особенности формирования биопленок в присутствии *G. vaginalis* и 15 других БВассоциированных бактерий. Результаты показали, что каждый бактериальный консорциум формирует уникальную структуру биопленки, что привело к выделению как минимум трех морфотипов. Наибольшая коагрегация с *G. vaginalis* наблюдалась у *A. vaginae*, *Corynebacterium tuscaniense*, *Mobiluncus mulieris*, *P. bivia* и *Streptococcus anginosus*, что указывает на их возможную роль в усилении вирулентности [57].

Однако не все бактерии одинаково влияют на патогенность *G. vaginalis*: транскриптомные данные выявили, что *Enterococcus faecalis* и *Actinomyces neuii* наиболее значительно усиливают экспрессию генов вирулентности, связанных с БВ. Эти данные позволили авторам предположить существование сложных "социальных сетей" между *G. vaginalis* и другими бактериями, участвующими в развитии заболевания [35].

Таким образом, современные исследования подтверждают сложность микробных взаимодействий при БВ, подчеркивая роль антибиотикорезистентности, биопленкообразования и межвидовой коммуникации в патогенезе заболевания. Полученные данные открывают новые направления для разработки более эффективных стратегий диагностики и терапии.

1.4 Классификация и клиническая картина бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) – это сложное патологическое состояние с широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного носительства до рецидивирующих и рефрактерных форм. Спорадические эпизоды носят разовый

характер и не имеют четкой периодичности. О рецидивирующем БВ говорят при возникновении трех и более симптоматических эпизодов в год, что обуславливает необходимость особого терапевтического подхода. Рефрактерная форма характеризуется устойчивостью к стандартной антимикробной терапии, что препятствует достижению клинической ремиссии. Для острого течения характерна выраженная симптоматика, включающая обильные выделения с характерным запахом, зуд и дискомфорт. Свыше 50% случаев протекают латентно и выявляются лишь при лабораторном обследовании. Однако даже при отсутствии симптомов сохраняется риск развития осложнений, таких как повышенная восприимчивость к ИППП, воспалительные заболевания органов малого таза и неблагоприятные исходы беременности [114].

Согласно данным Национального обследования здоровья и питания (NHANES) США за 2001–2002 годы, общая распространенность бактериального вагиноза среди женщин 14–49 лет составила 27,4%. При этом около 83% случаев заболевания протекают бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику и повышает риск развития осложнений [149].

Ключевой особенностью бактериального вагиноза является отсутствие классических признаков воспалительной реакции, таких как гиперемия или отек, несмотря на выраженные изменения в составе вагинальной микрофлоры. Одним из возможных объяснений этого феномена является модуляция иммунного ответа метаболитами анаэробных бактерий, преобладающих при данном состоянии. Эти микроорганизмы продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в частности ацетат, бутират, пропионат и сукцинат. Согласно ряду исследований, ацетат и бутират способны индуцировать провоспалительный цитокиновый ответ *in vitro*. В то же время существует гипотеза, что КЦЖК, включая сукцинат, могут в конечном счете подавлять хемотаксис иммунных клеток, тем самым препятствуя развитию полноценной воспалительной реакции. Показано, что *in vitro* ацетат и бутират обладают более выраженной способностью ингибировать хемотаксис по сравнению с сукцинатом, а их комбинированное действие может потенцировать общий иммуносупрессивный эффект, наблюдаемый при БВ [33, 139].

Характерным диагностическим признаком бактериального вагиноза служит «рыбный» запах, выявляемый с помощью аминотеста – добавления 10% раствора гидроксида калия (KOH) к влагалищным выделениям. Его причиной является метаболическая активность анаэробной микрофлоры, вытесняющей нормальные лактобациллы. Анаэробы продуцируют летучие амины (путресцин, кадаверин), которые высвобождаются в щелочной среде влагалища ($\text{pH} > 4,5$), что и вызывает характерную реакцию. Запах может усиливаться после полового акта при контакте со спермой, а также во время менструации, поскольку в обоих случаях pH влагалищной среды дополнительно повышается [71, 94].

В отличие от других вагинальных инфекций, для бактериального вагиноза зуд и жжение нехарактерны. Как правило, они возникают из-за раздражения слизистой вульвы выделениями. Однако при появлении этих симптомов необходимо исключить сопутствующие инфекции (например, кандидозный вульвовагинит) или другие воспалительные заболевания [125].

1.5 Диагностика бактериального вагиноза

Микроскопическая оценка вагинальных мазков, окрашенных по Граму, была стандартизирована в качестве диагностического метода и сохраняет диагностическую значимость в современной практике. Этот подход позволяет визуализировать и оценить количество ключевых бактериальных морфотипов, связанных с вагинальным дисбиозом. К ним относятся лактобациллы (крупные грамположительные палочки), а также условно-патогенные микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis* и *Bacteroides* spp. (мелкие грамвариабельные или грамотрицательные палочки) и *Mobiluncus* spp. (изогнутые грамвариабельные палочки) [140].

Для стандартизации интерпретации мазков в 1991 году Nugent R.P. с соавторами разработали оценочную систему. Шкала Ньюджента основана на подсчете и соотношении трех морфотипов: лактобацилл, *G. vaginalis*/*Bacteroides* spp. и *Mobiluncus* spp. Каждый морфотип количественно оценивается от 0 до 4+,

после чего вычисляется итоговый балл от 0 до 10. Нормальное состояние микробиоты, характеризующееся доминированием лактобацилл, соответствует 0–3 баллам. Промежуточное состояние, отражающее начальные изменения флоры, оценивается в 4–6 баллов. Результат 7–10 баллов указывает на бактериальный вагиноз, при котором количество лактобацилл значительно снижено, а условно-патогенные микроорганизмы преобладают [118].

Для диагностики бактериального вагиноза, наряду с микроскопическим исследованием, применяются клинические критерии Амсея, разработанные на основе обследования 397 студенток Вашингтонского университета. Данные критерии состоят из четырех основных признаков: однородные серовато-белые выделения из влагалища, уровень pH влагалищной среды выше 4,5, положительный аминотест (рыбный запах при добавлении гидроксида калия) и выявление ключевых клеток при микроскопии (не менее 20% от общего числа эпителиальных клеток). Для установления диагноза бактериального вагиноза необходимо наличие трех из четырех указанных критериев [117].

Сравнительная оценка диагностических методов, проведенная в многоцентровом исследовании Schwebke J.R. и соавт., показала, что чувствительность критериев Амсея достигает 83%, а специфичность – 86% при использовании оценки по Граму (шкала Ньюджента) в качестве эталонного метода. В той же работе продемонстрировано, что критерии Ньюджента обладает чувствительностью 89% и специфичностью 83% по отношению к клиническим критериям Амсея [162].

В 2002 году Ison С.А. и соавт. предложили упрощенную схему оценки вагинальных мазков по Граму, валидированную в сравнении с критериями Амсея. Была разработана классификация, включающая три основных диагностических группы: нормальную микрофлору (I класс), промежуточное состояние (II класс) и бактериальный вагиноз (III класс). Дополнительно выделялись 0 класс (отсутствие бактерий) и IV класс (только грамположительные кокки). Сравнение с критериями Амсея на выборке из 162 пациенток продемонстрировало высокую

диагностическую точность метода: чувствительность 97,5%, специфичность 96% [103].

В 2013 году Chawla R. и соавт. выполнили сравнительный анализ этого метода со шкалой Ньюджента у 213 женщин. Результаты подтвердили высокую согласованность методов. При интерпретации II класса по Ison/Hay и промежуточного типа состава микрофлоры по критериям Ньюджента в качестве положительного результата чувствительность составила 97,2%, а специфичность – 88,1%. Оба исследования показали, что упрощенная оценка мазков является надежной альтернативой традиционным методам [64].

Современная диагностика бактериального вагиноза активно развивается за счет внедрения молекулярно-генетических методов, отличающихся высокой точностью и информативностью. Среди них выделяются технологии, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенировании нуклеиновых кислот и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Эти подходы принципиально отличаются от традиционных методов, поскольку позволяют не только количественно оценивать состав вагинальной микрофлоры, но и детально анализировать ее таксономическую структуру, выявляя даже минимальные изменения в микробиоме.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) представляет собой метод, основанный на детекции 16S рРНК – высококонсервативного молекулярного маркера, присутствующего в бактериальных клетках в значительных количествах. Этот подход использует флуоресцентно меченые зонды, специфичные к определенным видам или группам микроорганизмов, что позволяет не только идентифицировать их, но и визуализировать пространственную организацию микробных сообществ. Важным преимуществом FISH является возможность одновременного применения нескольких зондов с разными флуоресцентными метками, что делает метод незаменимым для изучения сложных полимикробных биопленок. В отличие от других методов, FISH сочетает таксономическую идентификацию с анализом морфологии бактериальных скоплений, что особенно ценно при исследовании вагинального микробиома [65].

Хотя спектр микроорганизмов, обнаруживаемых при БВ в значительной степени установлен, механизмы развития этого синдрома не могут быть объяснены без понимания того, как эти микробы пространственно организованы в биотопе. Обычные диагностические методы, включая культуральные и методы амплификации нуклеиновых кислот, регистрируют факт присутствия видов, но не раскрывают картины их взаимного расположения и взаимодействия. Решению этой проблемы способствовала технология рибосомальной гибридизации на месте (РиГинаМ/FISH). Применение этого метода для анализа вагинальных мазков позволило впервые увидеть, что вагинальная экосистема при БВ неоднородна по своей структуре, визуализируя не просто ее состав, а архитектонику. С помощью FISH в рамках синдрома БВ были выделены три клинико-морфологически различных состояния: высокоорганизованная и инфекционная полимикробная биопленка с ведущей ролью гарднерелл; вагиноз, обусловленный *Lactobacillus iners* и проявляющийся формированием плотных, но свободно расположенных бактериальных скоплений; а также дисбиотическое состояние, характеризующееся хаотичным распределением разнообразных микробных видов. Выявленная структурная гетерогенность синдрома БВ обуславливает необходимость дифференцированного подхода к его диагностике и терапии [17].

Применение FISH-технологии при исследовании бактериального вагиноза выявило, что его патогенез связан с образованием полимикробных биопленок, в которых преобладают бактерии рода *Gardnerella*. Эти биопленки не только способствуют развитию заболевания, но и повышают риск серьезных осложнений: восходящих гинекологических инфекций (эндометрита, сальпингита), преждевременных родов и бесплодия. Нарушение эпителиального барьера под влиянием биопленки облегчает проникновение патогенов, увеличивая частоту коинфекций, включая инфекции, передающиеся половым путем.

Биопленка служит не только диагностическим маркером, но и подтверждает половой путь передачи инфекции. Исследования образцов от гетеросексуальных партнеров, а также обнаружение покрытых биопленкой эпителиальных клеток в эякуляте демонстрируют возможность передачи бактериального вагиноза.

Кроме того, FISH-анализ показал, что диффузные скопления бактерий (кластеры), где доминируют *Lactobacillus iners*, *Enterobacterales*, *Prevotella spp.* или *Fannyhessea vaginae*, часто ошибочно интерпретируются при микроскопии мазков, окрашенных по Граму, как «псевдоключевые клетки». Это приводит к ложноположительным результатам в 30–60% случаев. При этом чувствительность и специфичность FISH-диагностики для данной задачи достигает 100%, что делает метод эталонным для исследования вагинальной микробиоты [143].

Согласно исследованию Swidsinski A. и соавт., полимикробные биопленки с преобладанием *Gardnerella spp.* колонизируют не только влагалище, но и верхние отделы репродуктивного тракта. Метод FISH позволил определить организованные бактериальные сообщества в тканях эндометрия и маточных труб. У пациенток с бактериальным вагинозом и неразвивающейся беременностью эндометриальная колонизация обнаруживалась в 50% случаев. Статистический анализ выявил значимую связь между бактериальным вагинозом, беременностью и колонизацией верхних отделов половых путей, что подтверждается высокими значениями скорректированных отношений шансов (AOR = 23,2 и 41,5 соответственно). Обнаружение плотных биопленок в полости матки позволяет рассматривать их как важное звено в патогенезе неблагоприятных исходов беременности, включая поздние выкидыши и преждевременные роды [127].

Современная диагностика бактериального вагиноза все чаще включает количественные мультиплексные ПЦР-системы, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (NAAT). Среди коммерчески доступных тестов можно выделить BD MAX Vaginal Panel (Becton Dickinson), Aptima BV (Hologic), Xpert Xpress MVP (Cepheid), NuSwab VG (LabCorp), OneSwab BV Panel PCR with

Lactobacillus Profiling by qPCR (Medical Diagnostic Laboratories) и SureSwab BV (Quest Diagnostics) [142]. Данные системы демонстрируют высокую аналитическую точность при выявлении специфических маркеров, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea vaginae* (ранее *Atopobium vaginae*), *BVAB2*, *Megasphaera spp.*, а также ключевых представителей нормофлоры – *Lactobacillus crispatus* и *L. jensenii* [70, 142].

Три из перечисленных теста (BD MAX Vaginal Panel, Aptima BV и Xpert Xpress MVP) одобрены FDA [142]. Преимущества NAAT-методов включают автоматизированную интерпретацию результатов, возможность количественного анализа и исключение субъективности, присущей микроскопической диагностике [70, 142]. Исследования показывают, что молекулярные тесты обладают более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с клинической диагностикой и традиционными методами, такими как критерии Амсея [70].

Несмотря на это, классические методы – критерии Амсея и шкала Ньюджента – сохраняют свою клиническую значимость благодаря экономичности и скорости выполнения, особенно в условиях ограниченных ресурсов [70, 86, 142]. Однако эти методы имеют ряд недостатков, включая субъективность, зависимость от опыта исследователя и невозможность идентифицировать широкий спектр бактерий, ассоциированных с БВ [70, 86].

В российской лабораторной диагностике БВ применяют систему АмплиСенс® Флороценоз / Бактериальный вагиноз-FL, основанную на амплификации нуклеиновых кислот. Методика обеспечивает количественную оценку общей бактериальной массы, определение концентрации *Lactobacillus spp.* и детекцию ключевых патогенов – *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [15].

Диагностическая целесообразность выявления этих микроорганизмов подтверждена исследованием вагинального микробиома с применением пиросеквенирования и видоспецифичной ПЦР [65]. Анализ выявил статистически значимое повышение частоты обнаружения, абсолютной концентрации и относительной доли ассоциированных с БВ бактерий. Наибольшей диагностической значимостью характеризовались *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*, *Prevotella*, БВАБ2 и *Megasphaera type 1*. Количественное определение этих микроорганизмов продемонстрировало высокую прогностическую ценность, с максимальными показателями для *Atopobium vaginae*. Эффективным диагностическим критерием также стала комбинация снижения доли лактобацилл ниже 47% с обнаружением *G. vaginalis* или *A. vaginae* в клинически значимых концентрациях.

Сравнительное исследование van den Munckhof E.H.A. и соавт. подтвердило преимущество молекулярных методов перед традиционными подходами. Тест-система AmpliSens[®] продемонстрировала чувствительность 80,6%, превзойдя микроскопию по Ньюдженту (63,9%), критерии Амсея (61,1%) и культуральное исследование (38,9%) при сохранении специфичности на уровне $\geq 92,4\%$ [63].

Ранее проведенное исследование [15] также подтвердило высокую диагностическую эффективность данного подхода: применение количественного ПЦР-теста «Флороценоз-БВ» позволило достичь чувствительности 98,5% и специфичности 97% относительно микроскопической оценки по шкале Ньюджента.

При этом все пять сравниваемых методов, включая AmpliSens[®], не идентифицировали случаи БВ, связанные с доминированием *Alloscardovia*, *Bifidobacterium* или *Dialister*. Система AmpliSens[®] классифицирует такие образцы как «неспецифический дисбиоз», что указывает на существование альтернативных микробных профилей, ассоциированных с вагинальным дисбалансом [63].

Внедрению молекулярно-генетических методов в рутинную клиническую практику препятствуют экономические факторы, недостаточная стандартизация и потребность в специализированном оборудовании, несмотря на их высокую чувствительность, воспроизводимость и потенциал для комплексного анализа.

1.6 Лечение бактериального вагиноза

Современные подходы к лечению бактериального вагиноза по-прежнему ориентированы на применение антибактериальных препаратов. Согласно актуальным рекомендациям Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), метронидазол и клиндамицин относятся к терапии первой линии. К стандартным схемам лечения относятся: пероральный прием метронидазола по 500 мг дважды в сутки в течение семи дней; интравагинальное введение 0,75% геля метронидазола (5 г) раз в сутки на

протяжении пяти дней; а также применение 2% крема клиндамицина (5 г) однократно на ночь в течение недели [163].

При этом широко распространенная клиническая практика, предписывающая полный отказ от алкоголя на время терапии пероральным метронидазолом, требует пересмотра в свете новых данных. Результаты современных исследований опровергают устоявшееся мнение о риске развития дисульфирамоподобной реакции. Комплексный анализ, включающий эксперименты *in vitro*, на животных и клинические наблюдения, не выявил способности метронидазола в терапевтических концентрациях значительно ингибировать ацетальдегиддегидрогеназу (ALDH). Следовательно, физиологический механизм, приводящий к избыточному накоплению ацетальдегида при приеме этанола на фоне дисульфирама, для метронидазола не характерен. Существующие строгие ограничения основаны на устаревших наблюдениях и единичных клинических случаях, где описанные симптомы могли быть следствием как прямого действия этанола, так и типичных нежелательных явлений самого препарата. Таким образом, категорический запрет на употребление алкоголя во время курса лечения метронидазолом не подкреплен убедительными научными доказательствами [88].

Согласно международным рекомендациям ISSVD, в качестве альтернативных терапевтических подходов при бактериальном вагинозе могут быть рассмотрены следующие схемы: применение клиндамицина перорально в дозировке 24 мг два раза в сутки на протяжении семи дней, а также использование интравагинальных суппозиторий с клиндамицином (100 мг), которые вводятся однократно перед сном в течение трех дней. Кроме того, к альтернативным вариантам относится тинидазол, назначаемый по 2 г один раз в сутки два дня подряд или по 1 г один раз в сутки в течение пяти дней, а также возможен однократный прием 2 г секнидазола [163]. Выводы, опровергающие необходимость полного отказа от алкоголя при терапии метронидазолом, в полной мере распространяются и на тинидазол в силу их общего фармакологического профиля как производных нитроимидазола [88].

Современная тактика лечения бактериального вагиноза активно дополняется новыми режимами терапии, демонстрирующими сопоставимую со стандартными схемами эффективность при улучшенных параметрах переносимости и удобства. К числу таких перспективных вариантов относится шестидневный курс интравагинального применения 10 мг деквалиния хлорида. Потенциал также показывают однократно используемые формы: 1,3% гель метронидазола и 2% крем клиндамицина фосфата, обеспечивающий пролонгированное высвобождение активного компонента, что подтверждается данными клинических испытаний [138].

Многоцентровое сравнительное исследование Faro S. и соавт., включившее 540 пациенток с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза, установило эквивалентность однократной аппликации вагинального крема фосфата клиндамицина (2%) с пролонгированным высвобождением (100 мг) и семидневного курса крема того же действующего вещества в идентичной концентрации (2%). Это было основано на статистически неразличимых результатах клинического и микробиологического излечения при оценке через 21-30 дней и сопоставимом профиле безопасности [87].

Результаты применения деквалиния хлорида в условиях реальной клинической практики проанализированы в проспективном наблюдательном исследовании Vives A.J. и соавт., включившем 573 пациентки. Важно подчеркнуть, что у 20,6% женщин в анамнезе уже отмечались вагинальные инфекции, что указывает на значительную долю пациенток с рецидивирующим течением заболевания. Исследование выявило существенное влияние эпизода бактериального вагиноза на качество жизни: 64,3% опрошенных отметили значительное ухудшение ее качества. После шестидневного курса терапии интравагинальным деквалиния хлоридом в дозе 10 мг в сутки подавляющее большинство пациенток (84,8%) не отмечали каких-либо симптомов заболевания. Лечение продемонстрировало благоприятный профиль безопасности: нежелательные явления легкой степени тяжести (такие как незначительные вагинальные выделения) зарегистрированы лишь в 4,3% случаев. Подавляющее

большинство пациенток (83,1%) выразили удовлетворение результатом, оценив терапию как «удовлетворительную» или «очень/крайне удовлетворительную» в отношении купирования симптомов и профилактики рецидивов. Эта высокая оценка объективно подтвердилась средним баллом $5,0 \pm 1,2$ по 7-балльной шкале опросника (TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) [69].

Многоцентровое рандомизированное исследование Weissenbacher и соавт. при участии 321 женщины доказало не меньшую эффективность шестидневного курса деквалиния хлорида относительно семидневного применения 2% крема клиндамицина. На 7-е сутки оценки клиническое улучшение достигнуто у 81,5% против 78,4% пациенток соответственно (95% ДИ [-6,9%; 13,0%]), на 25-е сутки – 79,5% против 77,6% (95% ДИ [-8,3%; 12,2%]). Согласно результатам лабораторных исследований, в группе пациенток, применявших деквалиния хлорид, было зафиксировано достоверное снижение показателя pH влагалищной среды ($p=0,02$). Также наблюдалась тенденция к снижению частоты случаев вульвовагинального кандидоза (2,5% в сравнении с 7,7% в контрольной группе; $p=0,06$) [25].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном Raba G. и соавт., была установлена сопоставимая клиническая эффективность деквалиния хлорида и перорального метронидазола при оценке на 7–11-й день терапии (92,8% и 93,2% соответственно). Вместе с тем, переносимость местной терапии оказалась существенно выше: 60,0% респондентов оценили ее как «очень хорошую» против 38,9% в группе системного лечения ($p=0,03$). В группе деквалиния хлорида зарегистрировано 7 нежелательных явлений у 4 пациенток против 11 случаев у 10 пациенток в группе метронидазола, причем три женщины прекратили прием метронидазола из-за побочных эффектов [78]. Таким образом, препарат демонстрирует сопоставимую или превосходящую эффективность в сравнении с клиндамицином и метронидазолом, при этом характеризуясь лучшей переносимостью и меньшей частотой побочных реакций. Благодаря комплексному механизму действия и низкому риску развития резистентности микроорганизмов деквалиния хлорид представляет собой важную альтернативу традиционным антимикробным средствам.

Эти преимущества особенно очевидны на фоне данных Кохрейновского систематического обзора (2009 г.), включившего 24 исследования с общим числом участниц 4422, проанализировавшего эффективность антимикробной терапии бактериального вагиноза у небеременных женщин. Анализ продемонстрировал, что клиндамицин достоверно снижал частоту неудач лечения по сравнению с плацебо (ОР 0,25; 95% ДИ 0,16–0,37). При этом статистически значимого различия между эффективностью клиндамицина и метронидазола не установили, независимо от режима дозирования и сроков оценки на 2-й и 4-й неделе (ОР 1,01, 95% ДИ 0,69–1,46 и ОР 0,91, 95% ДИ 0,70–1,18 соответственно). Терапия клиндамицином ассоциировалась с более низкой частотой побочных эффектов (ОР 0,75, 95% ДИ 0,56–1,02). Прием метронидазола значимо чаще сопровождался такими нежелательными явлениями, как металлический привкус (ОР 0,08, 95% ДИ 0,1–0,59), тошнота и рвота (ОР 0,23, 95% ДИ 0,10–0,51). Препараты лактобактерий показали высокую эффективность: интравагинальное применение в форме желатиновых таблеток превзошло пероральный метронидазол (ОР 0,20, 95% ДИ 0,05–0,08), а комбинация пероральных лактобактерий с метронидазолом оказалась результативнее монотерапии метронидазолом (ОР 0,33, 95% ДИ 0,14–0,77). Клиндамицин также продемонстрировал преимущество перед тройной сульфаниламидной мазью (ОР 0,46, 95% ДИ 0,29–0,72). В то же время спринцевание перекисью водорода показало не только более низкую эффективность (ОР 1,75, 95% ДИ 1,02–3,00), но и более высокий риск развития нежелательных реакций (ОР 2,33, 95% ДИ 1,21–4,52) по сравнению с однократным приемом 2 г метронидазола [119].

Ограничения стандартной терапии, выявленные в обзоре, определили необходимость поиска альтернативных решений. Последующие исследования сфокусировались на препаратах, способствующих восстановлению физиологической микросреды влагалища. Молочная кислота, изученная в данном контексте, демонстрирует отличный от антибиотиков профиль: при более медленном наступлении эффекта она обеспечивает коррекцию микробиоценоза и характеризуется минимальным риском побочных реакций. Такой подход

открывает перспективы для патогенетической терапии бактериального вагиноза [7].

В рандомизированном исследовании Andersch В. и соавт. проводилось сравнение двух терапевтических стратегий лечения бактериального вагиноза. Одной группе пациенток назначался интравагинальный гель на основе молочной кислоты (Lactate-gel, pH 3.5) в течение 7 дней, в то время как другая группа получала стандартную пероральную терапию метронидазолом (500 мг дважды в день на протяжении 7 дней). Результаты показали, что недельный курс лечения гелем с молочной кислотой обладает сопоставимой с метронидазолом эффективностью. В обеих группах лечения было отмечено исчезновение симптомов и объективное клиническое улучшение у пациенток. Микробиологический анализ, проведенный также с участием 42 здоровых женщин из контрольной группы, подтвердил характерное для бактериального вагиноза нарушение микрофлоры: доминирование анаэробных микроорганизмов при одновременном снижении количества лактобацилл. После завершения терапии в обеих группах было зафиксировано статистически значимое снижение количества анаэробов ($p < 0.0001$). При этом количество бактерий *Gardnerella vaginalis* не подверглось значительному уменьшению ни в одной из групп [151].

Согласно другому двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию, Andersch В. и соавт. оценивали профилактический эффект интравагинального геля Lactal (pH 3,8) у пациенток с рецидивами бактериального вагиноза. Схема применения включала ежемесячный трехдневный курс геля на протяжении полугода. Перед началом профилактической фазы всем женщинам был проведен семидневный лечебный курс препаратом Lactal. Результаты показали, что через три месяца наблюдения клиническое улучшение было зафиксировано у 28,5% (6 из 21) пациенток группы Lactal, в то время как в группе контроля (плацебо) положительной динамики отмечено не было. К концу шестого месяца исследования доля пациенток с достигнутым излечением в группе Lactal составила 88% (15 из 17), тогда как в контрольной группе – лишь 10% (1 из 10). Также было продемонстрировано, что нормализация лактобациллярной

микрофлоры к окончанию исследования произошла у 83% (10 из 12) женщин, завершивших протокол в группе Lactal. В группе плацебо аналогичный показатель восстановления флоры был зарегистрирован только у 16% (1 из 6) пациенток [49].

В рандомизированном клиническом исследовании Воеке и соавт. оценивалась эффективность различных схем лечения бактериального вагиноза. Применение вагинальных суппозиторий с молочной кислотой в дозировке 100 мг в комбинации с пероральным плацебо обеспечило клиническое улучшение (определяемое как наличие менее трех критериев Амсея) у 49% пациенток спустя две недели терапии. В группе, получавшей двойное плацебо (перорально и интравагинально), положительная динамика наблюдалась у 47% женщин. Наивысший результат (83%) был зафиксирован среди пациенток, принимавших пероральный метронидазол по 500 мг дважды в сутки в сочетании с вагинальным плацебо-суппозиторием. При использовании более строгих критериев оценки (полное отсутствие всех клинических признаков) ни один из примененных терапевтических режимов не показал статистически значимой эффективности по результатам двухнедельного наблюдения. Так, в группе, получавшей препараты молочной кислоты, полное клиническое выздоровление не было зафиксировано ни у одной пациентки (0%), в группе плацебо этот показатель составил 3%, а среди принимавших метронидазол – 10%. Однако при оценке отдаленных исходов были выявлены существенные межгрупповые различия. Через четыре недели от начала терапии улучшение состояния сохранялось у 55% пациенток, лечившихся метронидазолом, тогда как в группах молочной кислоты и плацебо аналогичный результат отмечался лишь у 20% женщин. По данным трехмесячного наблюдения, положительная динамика регистрировалась у 64%, 28% и 28% пациенток соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на большую эффективность метронидазола по сравнению с другими подходами, у значительной части женщин с бактериальным вагинозом наблюдается выздоровление и без назначения антибактериального лечения [75].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании Descena D.C. и соавт. изучались эффективность и безопасность вагинального геля с молочной

кислотой (Lactacyd vaginal gel, LVG) как в виде монотерапии, так и в комбинации с метронидазолом при бактериальном вагинозе у 90 женщин, у которых заболевание было подтверждено в соответствии с клинико-микробиологическими критериями Amsel. Пациенток распределили на три группы: применение только LVG (5 г интравагинально на ночь в течение 7 дней), прием только перорального метронидазола (500 мг два раза в сутки 7 дней) и их комбинацию. Комбинация метронидазола с LVG продемонстрировала наибольшую эффективность в устранении субъективных симптомов: снижение доли пациенток с положительным аминотестом в этой группе было значимо более выраженным по сравнению с группой метронидазола на 3-й, 8-й и 14-й дни ($p = 0,0162$, $p = 0,0212$ и $p = 0,0410$ соответственно). При этом в группе LVG эффективность в подавлении запаха была сопоставима с комбинацией во время лечения, но уступала ей через неделю после окончания терапии ($p = 0,0134$). Микроскопический анализ выявил полное исчезновение ключевых клеток к 14-му дню в группе комбинированной терапии (0%), тогда как в группах монотерапии к этому сроку наблюдалось небольшое увеличение их присутствия (по 4%). При оценке отдаленных результатов (на 56-й день) наименьшая доля рецидивов, проявлявшихся возвращением неприятного запаха выделений, была зарегистрирована в группе комбинированного лечения (3,6%), тогда как в группе LVG она составила 6,7%, а в группе метронидазола – 14,3%. Анализ переносимости показал, что метронидазол вызывал нежелательные явления (такие как эпигастральный дискомфорт, головокружение, диспноэ) у 10% пациенток. В то же время применение LVG ассоциировалось с минимальным числом побочных эффектов (1,7%), что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности [112].

В рандомизированном открытом исследовании Fredstorp M. и соавт. оценивалась эффективность вагинального пессария на основе олигомерной молочной кислоты (OMLA) у пациенток с бактериальным вагинозом. Через неделю лечения доля женщин с положительной динамикой (0–2 критерия Амсея) составила 70,6% в группе однократного применения ($p < 0,001$) и 80,0% в группе двукратного применения ($p < 0,001$). В контрольной группе, не получавшей

лечения, аналогичный показатель достиг лишь 10,0%. Среди нежелательных явлений преобладал вагинальный зуд, отмеченный у 5 пациенток при однократном и у 6 – при двукратном использовании пессария. Большинство побочных эффектов характеризовались слабой выраженностью и транзиторным характером [26].

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Е.Ф. Кира и соавт. оценивали эффективность монотерапии бактериального вагиноза вагинальными суппозиториями с молочной кислотой. Из 116 пациенток с установленным диагнозом БВ 64 получали 100 мг молочной кислоты интравагинально в течение 10 дней, а 52 составили группу плацебо. У женщин, получавших молочную кислоту, была отмечена положительная динамика: через 2–3 дня после лечения и спустя месяц достоверно снизилось количество патологических выделений, нормализовался рН влагалища (с 6,84 до 4,28–4,34), исчезли ключевые клетки в мазках, а аминотест стал отрицательным. В группе плацебо значимых изменений этих показателей не зафиксировано. При этом терапия молочной кислотой не вызвала никаких нежелательных явлений, подтвердив свой благоприятный профиль безопасности [8].

Другое многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование, проведенное Кирой и соавт., позволило проанализировать эффективность и безопасность четырех схем локальной терапии бактериального вагиноза у 114 пациенток. Согласно полученным данным, совокупная частота положительных результатов лечения (выздоровление + улучшение) статистически значимо различалась между группами ($p < 0,01$). Наибольшая эффективность отмечалась при комбинации хлоргексидина с молочной кислотой (96,4%) и при монотерапии молочной кислотой (93,9%). В то же время терапия аскорбиновой кислотой и клиндамицином показала существенно более низкие результаты – 61,5% и 62,9% соответственно. Существенные различия между группами были выявлены и в профиле безопасности терапии. Наибольшее число локальных нежелательных явлений зафиксировано в группе, применявшей аскорбиновую кислоту (23,1%), где отмечались жжение, зуд и раздражение. Применение молочной кислоты сопровождалось минимальной частотой побочных эффектов – лишь в 3,0% случаев

наблюдались легкие и транзиторные симптомы. В группе комбинированной терапии хлоргексидином и молочной кислотой не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, что дополнительно подтверждает благоприятный профиль переносимости данной схемы [19].

В рандомизированном контролируемом исследовании VITA Ross J.D.C. и соавт. проводили сравнение двух методов терапии рецидивирующего бактериального вагиноза. В исследовании приняли участие 518 женщин, которые методом рандомизации были распределены в две группы: одной назначался пероральный метронидазол в дозе 400 мг два раза в день, другой – интравагинальный гель, содержащий молочную кислоту, по 5 мл один раз в сутки; продолжительность курса в обеих группах составила 7 дней. Оценка через две недели после терапии показала, что полный регресс симптомов был достигнут у 70% женщин, получавших метронидазол, в сравнении с 47% в группе, применявшей гель. Полученные данные свидетельствуют о наличии краткосрочного преимущества антибактериальной терапии. Однако дальнейшее наблюдение на протяжении шести месяцев продемонстрировало сопоставимую частоту рецидивов: показатель составил 71% в группе метронидазола и 70% – в группе геля (среди пациенток, первоначально ответивших на лечение). Этот результат подчеркивает недостаточную эффективность обоих терапевтических режимов в достижении устойчивого долгосрочного контроля над заболеванием. Существенные межгрупповые различия выявлены в переносимости лечения. На фоне метронидазола нежелательные явления встречались значительно чаще: тошнота – 32% против 8%, изменение вкуса – 18% против 1%, диарея – 20% против 6%. Параллельное качественное исследование показало, что многие пациентки осознанно выбирали гель, ориентируясь на его лучшую переносимость, отсутствие системных эффектов, простоту применения и безрецептурный статус, несмотря на меньшую эффективность [102].

В пилотном исследовании Tidbury F.D. и соавт. оценили эффективность двух методов терапии острого бактериального вагиноза. Одна группа пациенток применяла интравагинальный гель «Gynofit» с молочной кислотой (по 5 мл

ежедневно в течение 12 дней), а другая – пероральный метронидазол (500 мг два раза в сутки на протяжении 7 дней). Через 21 день терапии метронидазол продемонстрировал 100% эффективность по критериям Амсея (14 из 14 пациенток). В то же время в группе молочной кислоты улучшение зафиксировано только у 60% участниц (6 из 10; $p=0,02$). При шестимесячном наблюдении рецидивы возникли у 37,5% женщин, использовавших гель с молочной кислотой (3 из 8), и у 14,3% получавших метронидазол (1 из 7; $p=0,569$). Несмотря на более высокую эффективность метронидазола, на фоне его приема отмечались нежелательные явления, такие как головная боль, тошнота, агевзия и зуд. В группе молочной кислоты побочные эффекты зарегистрированы не были. При этом большинство пациенток (69,2%) выразили готовность рекомендовать терапию молочной кислотой, что связано с ее хорошей переносимостью [76].

В поиске альтернативных подходов к лечению БВ, особенно его рецидивирующих и резистентных форм, наряду с стандартной коррекцией молочной кислотой рассматривается потенциал перекиси водорода. Несмотря на противоречивость клинических данных, его применение продолжает изучаться. Исследование Cardone A. и соавт. продемонстрировало высокую эффективность семидневного курса интравагинальных орошений 3% раствором перекиси водорода у пациенток с рецидивирующей формой заболевания, резистентной к стандартной антибактериальной терапии. Спустя три месяца после завершения лечения у 89% женщин было отмечено не только полное устранение клинических симптомов, но и микробиологическое подтверждение восстановления нормоценоза. Анализ показал доминирование штаммов лактобацилл, продуцирующих это соединение, нормализацию рН влагалищной среды ниже 4,5, элиминацию ключевых клеток и анаэробной флоры, а также отрицательный результат аминного теста в 97,8% случаев [154].

Однако столь же убедительные результаты не были продемонстрированы при однократном применении перекиси водорода. Так, в рандомизированном исследовании Chaithongwongwatthana S. разовая процедура спринцевания 3% раствором показала статистически значимо меньшую эффективность в лечении

бактериального вагиноза по сравнению с однократным пероральным приемом 2 г метронидазола. Через две недели терапии частота излечения в группе, использовавшей перекись водорода, составила 62,5% против 78,6% в группе метронидазола ($p = 0,036$). При этом прием антибиотика был связан со значительно более высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов (48,6% против 13,9%, $p < 0,001$) [60].

Таким образом, клиническая эффективность перекиси водорода при лечении бактериального вагиноза, по-видимому, не обусловлена его прямой бактерицидной активностью, о чем свидетельствуют результаты экспериментов *in vitro*. В качестве альтернативных механизмов рассматриваются иммуномодулирующие эффекты, включая подавление активации инфламмосомы и снижение уровня интерлейкина- 1β [113].

Параллельно с изучением перекиси водорода исследуется и другой немедикаментозный подход – применение аскорбиновой кислоты для коррекции бактериального вагиноза. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 277 женщин применение вагинальных таблеток, содержащих 250 мг витамина С, на протяжении шести дней привело к полному излечению у 55,3% пациенток, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 25,7% ($p < 0,001$) [82].

Эффективность аскорбиновой кислоты в профилактике рецидивов была оценена в исследовании Краснопольского В.Н., включившего 142 женщины с успешно пролеченным эпизодом бактериального вагиноза. Пациентки, применявшие витамин С ($n=74$) по схеме 6 дней ежемесячно на протяжении 6 месяцев, продемонстрировали достоверно более низкую частоту рецидивов по сравнению с группой плацебо ($n=68$): 6,8% против 14,7% через 3 месяца и 16,2% против 32,4% по итогам всего 6-месячного наблюдения ($p=0,024$) [81].

Перспективным методом немедикаментозной терапии бактериального вагиноза, наряду с другими, является использование пробиотиков. Данный подход, направленный на восстановление доминирования лактобацилл в составе вагинальной микробиоты, считается многообещающим, главным образом для

снижения вероятности рецидивов. Согласно мета-анализу Chen R. и соавт., обобщившему 20 РКИ, комбинированное применение антибиотиков с пробиотиками демонстрирует статистически значимое превосходство над лечением только антибиотиками (OR 1,23, 95% ДИ 1,05-1,43, P=0,009). При этом монотерапия пробиотиками не привела к существенной разнице в результатах (OR 1,12, 95% ДИ 0,60-2,07, P=0,72), что указывает на их роль именно в качестве вспомогательного средства [129].

Однако данные отдельных клинических исследований демонстрируют значительные расхождения, что, по-видимому, объясняется вариабельностью используемых штаммов, методов введения и характеристик пациенток. Например, в многоцентровом исследовании Vujic G. и соавт. с участием 544 женщин (395 получали пробиотик и 149 – плацебо) пероральный прием капсул, содержащих *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 на протяжении 6 недель, способствовал нормализации микрофлоры у 61,5% пациенток в сравнении с 26,9% в группе плацебо ($p<0,001$) при оценке на 44-й день. Пролонгированный эффект также был выраженным: спустя 12 недель нормоценоз сохранился у 51,1% женщин, получавших пробиотики, и лишь у 20,8% в контрольной группе ($p<0,001$) [80].

В отличие от этих результатов, проспективное исследование Zhang Y. и соавт. с участием 126 женщин с БВ не зафиксировало дополнительного преимущества от 30-дневного курса пероральных пробиотиков (тех же штаммов) в комбинации с вагинальным метронидазолом. Через 30 дней уровень излечения достиг 57,69% в группе комбинированной терапии и 59,57% – в группе монотерапии антибиотиком (OR 0,97; 95% ДИ 0,70–1,35). Последующий анализ микробиома выявил незначительную колонизацию введенными пробиотическими штаммами как во влагалище, так и в кишечнике, что, вероятно, и объясняет отсутствие клинического эффекта [128].

Наиболее убедительные доказательства эффективности пробиотиков были получены в недавнем исследовании Zhang R. и соавт., включившем 716 китайских женщин с бессимптомным БВ. Пациентки получали либо 10-дневный курс

вагинальных пробиотических капсул (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* DM8909), либо 7-дневный курс перорального метронидазола. Хотя общие показатели излечения через 4 недели были сопоставимы, в подгруппах пациенток, применявших барьерную контрацепцию ($p=0,040$) и часто путешествующих ($p=0,005$), пробиотическая терапия показала статистически значимо лучшие результаты. Ключевым выводом стала значительная разница в частоте рецидивов: через 4 месяца наблюдения этот показатель в группе пробиотиков был равен 13,2% против 56,1% в группе метронидазола ($p<0,001$), что подтверждает выраженный пролонгированный защитный эффект локального применения пробиотиков [130].

Помимо применения экзогенных пробиотиков, в поиске новых патогенетически обоснованных методов для лечения, особенно рецидивирующих и резистентных форм БВ, исследуются и другие немедикаментозные и биотехнологические подходы.

Одним из изучаемых направлений патогенетической терапии рецидивирующего бактериального вагиноза является озонотерапия, эффективность которой, согласно данным исследований, значительно повышается при комбинации с индукторами интерферонов. Применение медицинского озона обеспечивает комплексное воздействие, включающее прямое антимикробное действие, коррекцию оксидативного стресса и стимуляцию местных факторов иммунной защиты. Принципиальным преимуществом объединения данного метода с интерферогенными препаратами (например, оксодигидроакридинилацетатом натрия) выступает синергичное влияние на иммунный ответ, что подтверждается достоверным повышением сывороточных уровней интерферонов, активацией Т-клеточного звена, а также ростом концентрации лизоцима и секреторного иммуноглобулина А. Ключевым клиническим результатом такой комбинированной стратегии, по данным ограниченных исследований, является существенное снижение частоты рецидивов заболевания: с 50% (при стандартной терапии метронидазолом в сочетании с озоном) до 15–20% в течение года наблюдения [3, 13].

Другим перспективным направлением, реализующим принцип избирательного воздействия, является бактериофаговая терапия, основанная на применении специфических вирусов, избирательно лизирующих ключевых патогенов, в частности *Gardnerella vaginalis*. Ее принципиальное преимущество заключается в потенциальной возможности эрадикации целевых бактерий при сохранении аутохтонного лактобациллярного пула. Данные исследований указывают на синергический эффект комбинации поливалентных фаговых препаратов с антимикробными средствами, что повышает эффективность лечения, в том числе рецидивирующих форм, и рассматривается как стратегия преодоления антибиотикорезистентности. Развивается также концепция о возможной патогенетической роли фагов, согласно которой лизогенные вирусы, персистируя в лактобациллах, могут способствовать хронизации и рецидивированию инфекции, что обосновывает перспективность данного подхода для терапии резистентных форм БВ [16, 32].

Совершенно иной стратегией, направленной на полное восстановление вагинального эубиоза, являются методы замещения микробиоты. Одним из них является трансплантация вагинальной микробиоты (ТВМ) – метод полного замещения патологического биоценоза нормальной микробиотой здорового донора. Первоначальные данные указывают на его результативность при рецидивирующих формах бактериального вагиноза, резистентных к стандартной терапии. Параллельно развивается концепция аутопробиотиков – персонализированных препаратов на основе аутохтонных штаммов лактобацилл самой пациентки. Внедрению этих подходов препятствуют проблемы стандартизации (отбор доноров, консервация материала) и недостаток доказательств, требующий проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований [23, 158].

Таким образом, несмотря на появление новых патогенетически обоснованных подходов, проблема рецидивирующего бактериального вагиноза (РБВ) далека от решения.

Исследование Bilardi J.E. и соавт. показывает, что среди обследованных женщин количество перенесенных эпизодов РБВ достигало 35 случаев. Степень выраженности негативных последствий РБВ, затрагивающих соматическое и психоэмоциональное благополучие, сексуальные отношения и повседневную активность, находилась в прямой зависимости от частоты обострений. В психологическом состоянии пациенток доминировали чувства стыда, повышенной тревоги и опасений, что зачастую приводило к добровольному отказу от интимной близости. Невозможность установить этиологию повторяющихся эпизодов заболевания усугубляла состояние фрустрации и формировала у женщин ощущение утраты контроля над собственным телом [146].

Оценка отдаленных результатов лечения бактериального вагиноза выявляет значительный процент неудач: от 30% до 70% случаев заканчиваются рецидивом в течение шестимесячного периода [79]. Данный факт указывает на ограниченность современных терапевтических схем и подчеркивает актуальность поиска решений, нацеленных на достижение стабильного нормоценоза и долгосрочную профилактику рецидивов.

1.7 Лечение полового партнера при бактериальном вагинозе: анализ современных данных

Роль полового пути передачи в развитии бактериального вагиноза продолжает оставаться предметом научных дискуссий, особенно в случаях его выявления у лиц, не имеющих сексуального опыта. *Gardnerella vaginalis*, являющаяся одним из ключевых микроорганизмов, ассоциированных с БВ, обнаруживается не только у сексуально активных женщин, но и у девочек-подростков и даже детей, что свидетельствует о существовании альтернативных механизмов колонизации влагалища.

В исследовании Vump R.C. и соавт. приняли участие 120 бессимптомных подростков, среди которых 68 были сексуально активны, а 52 не имели полового опыта. Распространенность БВ в общей выборке составила 13% (16 случаев из 120).

Средний возраст сексуально активных участниц составил $15,9 \pm 1,0$ года, тогда как у девушек без опыта половых контактов – $15,5 \pm 1,1$ года. При динамическом наблюдении в течение трех месяцев без лечения клинические проявления БВ сохранялись лишь у 12,5% (1 из 8 случаев), а ключевые клетки продолжали выявляться у 36% (4 из 11 случаев). При этом не было обнаружено статистически значимых различий в распространенности БВ или частоте выделения *G. vaginalis* между группами с разным сексуальным опытом. Авторы пришли к выводу, что БВ не следует считать исключительно инфекцией, передающейся половым путем [56].

Масштабное исследование Yen S. и соавт., включившее 1938 молодых женщин, показало, что распространенность БВ, диагностированного по критериям Ньюджента, составила 27% в общей выборке. При этом среди сексуально активных женщин показатель достигал 28%, тогда как у девушек без полового опыта – 18% ($p = 0,001$). Хотя разница оказалась статистически значимой, сам факт выявления БВ у лиц, не имеющих сексуальных контактов, подтверждает, что его этиология не всегда связана с половой активностью [50].

Проспективное лонгитюдное исследование Hickey R.J. и соавт. с участием 31 девочки препубертатного возраста (10–12 лет) продемонстрировало, что *G. vaginalis* занимала четвертое место среди наиболее распространенных компонентов вагинальной микробиоты. У 35,5% обследованных (11 из 31) доля этого микроорганизма в микробном сообществе превышала 10%. Примечательно, что в отдельных случаях *G. vaginalis* оставалась доминирующим видом в течение нескольких трехмесячных периодов наблюдения. Однако, несмотря на ее присутствие, основу микрофлоры у большинства девочек составляли лактобациллы, а клиническая симптоматика, характерная для БВ, отсутствовала [159].

Полученные данные свидетельствуют о том, что колонизация *G. vaginalis* и последующее развитие БВ могут происходить независимо от сексуальной активности. Это указывает на необходимость пересмотра устоявшихся взглядов на патогенез и пути передачи данного состояния. Вопрос о целесообразности терапии половых партнеров продолжает оставаться неоднозначным. Его актуальность

обусловлена значительной частотой рецидивирования БВ после применения стандартных лечебных схем, что, тем не менее, не подкреплено убедительными клиническими доказательствами эффективности терапии партнеров.

Данные систематического обзора Amaya-Guio J. и соавт., включившего 7 РКИ с общим числом участниц 1026 человек, не подтвердили статистической значимости антибактериальной терапии половых мужчин-партнеров. В пяти исследованиях ($n=854$), сравнивавших антибиотики с плацебо, статистически значимые расхождения по ключевым показателям эффективности отсутствовали. При оценке результатов первого недельного наблюдения относительный риск клинического улучшения достиг 0,99 (95% ДИ: 0,96–1,03), а симптоматического – 1,06 (95% ДИ: 1,00–1,12). Аналогичная тенденция сохранялась в период с первой по четвертую неделю: ОР клинического улучшения – 1,02 (95% ДИ: 0,94–1,11), симптоматического – 0,93 (95% ДИ: 0,84–1,03). По истечении четырех недель наблюдения все показатели оставались статистически незначимыми. Особого внимания заслуживает тот факт, что согласно оценке авторов, уровень достоверности доказательств для большинства анализируемых исходов характеризовался как низкий или очень низкий, что не позволяет сформулировать однозначные клинические рекомендации [36].

Альтернативный подход с комбинированной терапией для мужчин был изучен в проспективном пилотном исследовании Plummer E.L. и соавт. Мужчины-партнеры получали пероральный метронидазол в комбинации с топическим 2% кремом клиндамицина для нанесения на кожу полового члена. Семидневный курс лечения привел к значительным изменениям в микробиоме обоих партнеров. Анализ сходств (ANOSIM – Analysis of Similarities) выявил существенные сдвиги в составе микробиоты влагалища, кожи пениса и уретры (R -статистика = 0.5101, 0.5132 и 0.238 соответственно; $P < 0.001$), которые сопровождалась статистически значимым снижением доли БВ-ассоциированных микроорганизмов, таких как *Gardnerella*, *Atopobium vaginae* и *Prevotella* spp. К 12-й неделе наблюдения микробиом мужчин уже не имел значимых отличий от исходного, тогда как у 81% женщин подавление БВ-ассоциированных бактерий сохранялось. Среди пациенток

высокого риска рецидив БВ в течение 12 недель составил 17% (5 из 29) – на фоне ожидаемых 50% при стандартной терапии. Профиль переносимости оказался благоприятным: 88% мужчин полностью соблюдали режим приема метронидазола, а побочные эффекты в основном ограничивались легкими проявлениями [28].

Однако последующее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование Schwebke J.R. и соавт. с участием 214 пар показало, что терапия мужчин-партнеров пероральным метронидазолом не обеспечила статистически значимого снижения рецидивов БВ у женщин за 16 недель наблюдения. Частота неудачного исхода лечения достигла 81% в группе, получавшей метронидазол, что практически не отличалось от показателя в группе плацебо (80%; $p > 0,999$). Хотя основной анализ не выявил статистически значимого влияния терапии партнеров на основной исход, было обнаружено, что строгое соблюдение мужчинами предписанного режима лечения являлось значимым прогностическим фактором. У тех женщин, чьи партнеры в группе метронидазола полностью придерживались схемы терапии, риск возникновения рецидива был статистически достоверно ниже (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал: 0,67–0,91; $p = 0,001$). Эта зависимость также подтвердилась при анализе всей выборки (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,99; $p = 0,035$), что свидетельствует о значимости соблюдения режима терапии для достижения положительного результата в отдельных парах [152].

В отличие от этих результатов, значительное сокращение частоты рецидивов бактериального вагиноза у женщин было достигнуто в последующем исследовании Vodstrcil L.A. и соавт., где участвовали 164 пары. В группе, где мужчины-партнеры получали комбинированную терапию (пероральный метронидазол 400 мг дважды в день и 2% крем с клиндамицином для местного применения в течение 7 дней), показатель рецидивов БВ через 12 недель составил 35%. В контрольной группе, где терапию получали только женщины, рецидивы возникли у 63% пациенток. Это соответствует абсолютному снижению риска на 2,6 случая на человеко-год (95% ДИ: -4,0 – -1,2; $p < 0,001$). Среди мужчин, получавших лечение, отмечались такие

нежелательные явления, как головная боль и металлический привкус во рту и тошнота [109].

Таким образом, анализ имеющихся данных подтверждает сложный и противоречивый характер проблемы лечения партнеров женщин с бактериальным вагинозом. Несмотря на то, что в большинстве исследований не выявлено существенного влияния такой тактики на клинические исходы, в ряде случаев, особенно при рецидивирующем течении заболевания, применение комбинированных схем может демонстрировать определенные преимущества. Наличие столь неоднозначных результатов подчеркивает необходимость проведения новых масштабных рандомизированных исследований, которые благодаря продуманной методологии и продолжительному наблюдению позволят разрешить существующие противоречия и сформировать конкретные клинические рекомендации.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и критерии формирования клинических групп

Настоящее исследование проведено на базе Сеченовского Университета. Его клиническая часть, включавшая динамическое наблюдение за пациентками и сбор материала, выполнена в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Лабораторные анализы проведены в межклинических бактериологической и иммунологической лабораториях Сеченовского Университета.

В исследование вошли 128 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, соответствовавших критериям включения и предоставивших информированное добровольное согласие. Наблюдение за пациентками проводилось в период с 2021 по 2024 год. Схематическое представление дизайна исследования приведено на Рисунке 1. Строгое соблюдение критериев включения обеспечило формирование однородной выборки и позволило минимизировать систематическую погрешность.

Критерии включения:

- Возраст в диапазоне 18–45 лет.
- Диагноз спорадического бактериального вагиноза, соответствующий 3 или 4 критериям Амселя.

Критерии исключения:

- Беременность или лактация;
- Системная антибактериальная терапия в течение месяца, предшествующего исследованию;
- Использование интравагинальных противомикробных средств за 72 часа и менее до забора биоматериала;
- Обострение хронических или наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза;

- Диагностированный кандидозный вульвовагинит или аэробный вагинит;
- Наличие менопаузы в возрасте до 45 лет.

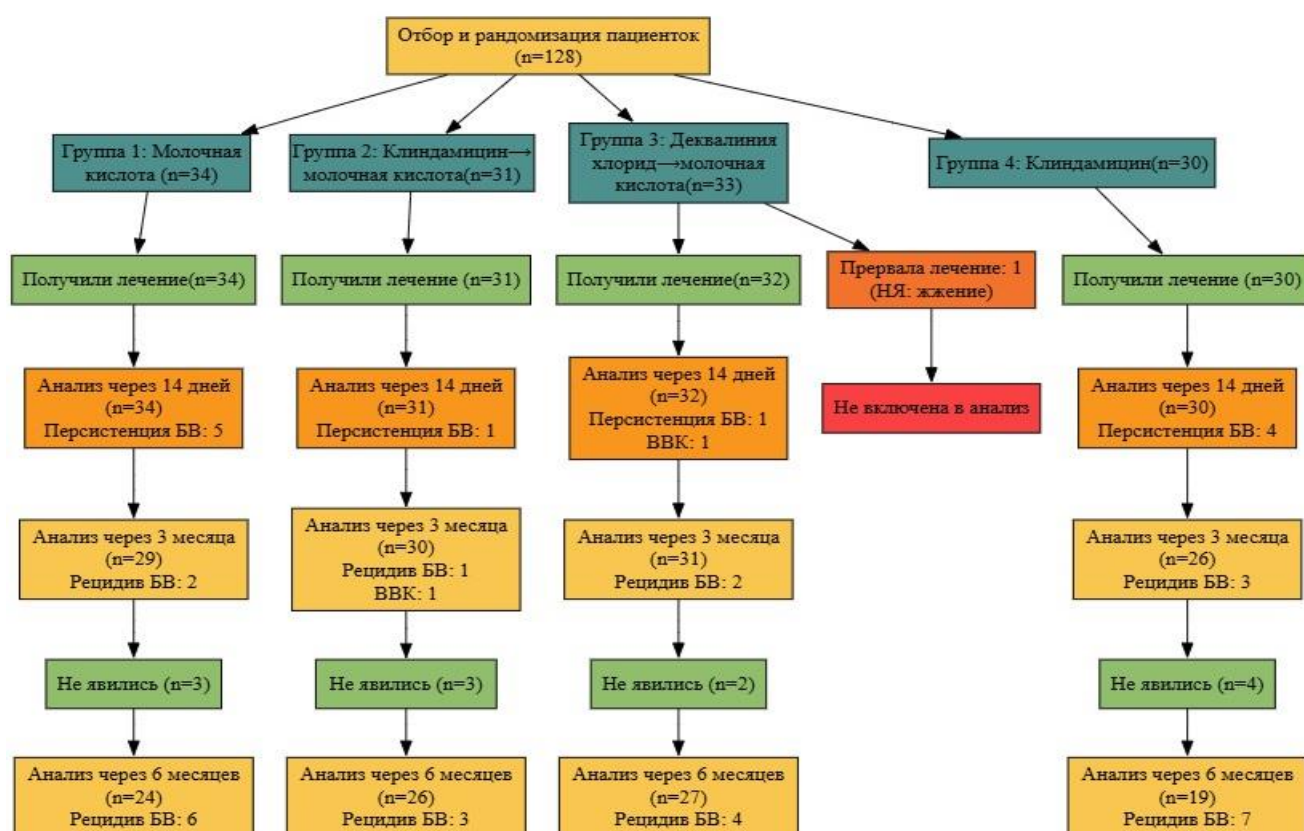


Рисунок 1 – CONSORT-диаграмма распределения и прохождения пациенток через этапы рандомизированного исследования

Соблюдение указанных критериев минимизировало потенциальное влияние смешивающих факторов на конечные результаты исследования.

2.2 Принципы рандомизации и применяемые терапевтические схемы

Распределение участниц исследования по четырем терапевтическим группам проводилось с помощью компьютерной генерации случайных чисел (Microsoft Excel) для обеспечения случайности и сопоставимости. Исследование выполнено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом (№ 0122 от 20.01.2022).

Общая численность 128 женщин была рандомизирована следующим образом:

- Группа 1 (n=34): монотерапия интравагинальными суппозиториями молочной кислоты (100 мг) один раз в сутки в течение 10 дней.
- Группа 2 (n=31): двухэтапная терапия, включавшая 3-дневный курс суппозиториев с клиндамицином (100 мг) с последующим 10-дневным применением суппозиториев с молочной кислотой (100 мг).
- Группа 3 (n=33): комбинированное лечение, при котором на первом этапе (6 дней) использовались суппозитории с деквалиния хлоридом (10 мг), а на втором этапе (10 дней) – суппозитории с молочной кислотой (100 мг).
- Группа 4 (n=30): монотерапия вагинальными суппозиториями клиндамицина (100 мг) один раз в сутки на протяжении 3 дней.

Перед включением в исследование все женщины были детально проинформированы о его целях, методологии, потенциальных рисках и преимуществах, после чего оформляли информированное добровольное согласие.

2.3 Алгоритм клинико-диагностического обследования пациенток

Обследование женщин с бактериальным вагинозом включало комплексный подход: сбор анамнестических данных, физикальное обследование и расширенный лабораторный скрининг.

Физикальное обследование проводилось по стандартизированной схеме с оценкой состояния кожных покровов, видимых слизистых оболочек, молочных желез, а также функционального статуса основных систем организма.

Особое внимание уделялось осмотру органов репродуктивной системы. Гинекологический осмотр выполнялся по общепринятой методике, начиная с визуальной оценки наружных половых органов. С использованием влагалищных зеркал осматривали стенки влагалища и влагалищную порцию шейки матки с фиксацией их анатомических характеристик и возможных патологических изменений. Параллельно анализировались параметры вагинального секрета.

Для объективной оценки состояния влагалищной среды применяли два диагностических теста: определение рН вагинального содержимого и аминотест.

Уровень рН определяли с помощью индикаторных полосок «Кольпо тест рН» (ООО «Биосенсор АН», Россия), обеспечивающих полуколичественную оценку в диапазоне 3,0-7,0 с шагом 0,5. Методика заключалась в нанесении вагинального секрета на сенсорную зону с последующим визуальным сравнением изменения окраски индикатора с эталонной шкалой через 15 секунд.

Аминотест проводили путем смешения равных объемов вагинального содержимого и 10% раствора КОН на предметном стекле. О положительном результате судили через 10–15 секунд по возникновению или усилению запаха летучих аминов. Обнаружение такого запаха указывало на наличие диаминов (путресцина, кадаверина), образующихся при метаболизме анаэробной микрофлоры.

Завершающим этапом являлось бимануальное влагалищное исследование, позволяющее оценить размеры, положение, консистенцию и подвижность матки с придатками, а также состояние регионарных лимфатических узлов.

Комплексный диагностический подход обеспечил выявление сопутствующей патологии и объективную оценку исходного состояния пациенток перед началом терапии.

2.4 Лабораторные методы оценки вагинального микробиоценоза

Для комплексной оценки состояния вагинальной микрофлоры применяли стандартизированные лабораторные методики. Основным методом верификации диагноза оставалась световая микроскопия мазков, окрашенных по Граму, с использованием микроскопов Olympus CX41 при увеличении $\times 1000$.

Забор клинического материала выполняли стерильным урогенитальным зондом модели А2 российского производства из заднебокового свода влагалища. Полученный биоматериал наносили на обезжиренные предметные стекла и подвергали стандартному протоколу окрашивания. Процедура включала

последовательные этапы: фиксацию 96% этанолом (30 секунд), обработку кристаллическим фиолетовым (60 секунд), раствором Люголя (60 секунд), обесцвечивание этанолом (30 секунд) и докрашивание фуксином (60 секунд). После каждого этапа проводили промывание дистиллированной водой.

При микроскопической оценке анализировали наличие ключевых клеток – эпителиальных клеток, покрытых слоем грамположительных и грамотрицательных бактерий, что придавало им характерный зернистый вид. Идентифицировали основные морфотипы микроорганизмов: *Lactobacillus* spp. (крупные грамположительные палочки), *Gardnerella* spp. (мелкие грамотрицательные палочки), *Mobiluncus* spp. (изогнутые грамвариабельные бактерии), а также другие бактериальные формы. Выраженность воспалительной реакции оценивали по количеству лейкоцитов в поле зрения, подсчитывали число эпителиальных клеток и фиксировали наличие элементов грибов рода *Candida*. Микроскопическое исследование проводили при первом и втором визитах, а на третьем – только при сохранении двух и более диагностических критериев по Амселю.

Всем женщинам проводили молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР для выявления ИППП. Для ПЦР-диагностики использовали тестсистему «AmpliSens NG CT MG TV», предназначенную для детекции ДНК основных возбудителей ИППП: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis*. Забор материала осуществляли урогенитальным зондом с последующим помещением рабочей части в пробирку с 0,5 мл транспортной среды с муколитиком (ТСМ). Экстракцию ДНК проводили с применением набора реагентов «ДНК-Сорб АМ» российского производства. Амплификацию нуклеиновых кислот выполняли на амплификаторе CFX96 (BioRad Laboratories, Inc., США). Интерпретацию полученных данных осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения «AmpliSens RealTime Soft» и «AmpliSens NG CT MG TV Soft». Результаты количественной оценки выражали в геномных эквивалентах на 1 мл исследуемого биоматериала.

Дополнительно для комплексной оценки состояния вагинального микробиоценоза и диагностики бактериального вагиноза было проведено

количественное определение ДНК ключевых маркерных микроорганизмов с использованием тест-системы «АмплиСенс® ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL», позволяющей одновременно определять ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp. и общее количество бактериальной ДНК. Экстракцию ДНК из того же образца проводили с применением набора реагентов «ДНК-Сорб АМ». Амплификацию и детекцию в режиме реального времени выполняли на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Обработку данных и расчет концентраций проводили автоматически с использованием программного обеспечения «АмплиСенс Флороценоз / Бактериальный вагиноз-FL», на основании которого определяли диагностически значимые соотношения концентраций микроорганизмов для верификации бактериального вагиноза.

Все обследования проводились в строгом соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

2.5 Оценка эффективности терапии в контрольные точки наблюдения

Эффективность терапевтических вмешательств оценивали на основании динамики клинико-лабораторных показателей в установленные временные точки. К критериям клинической эффективности относили: отсутствие патологических выделений из половых путей, отрицательный результат аминотеста и нормализацию рН влагалищной среды ($\leq 4,5$). Лабораторным подтверждением эффективности служило исчезновение ключевых клеток при микроскопии мазка, окрашенного по Граму. Терапию считали неэффективной при сохранении двух или более критериев Амсея после завершения лечения.

Программа динамического наблюдения включала несколько этапов. Первичную оценку эффективности проводили через 14 дней после окончания терапии. Пациенткам с подтвержденным выздоровлением назначали повторное комплексное обследование через 90 дней. Женщины, у которых на 3-м месяце наблюдения не было зафиксировано рецидива заболевания, приглашались для

заключительного контрольного осмотра через 6 месяцев после завершения лечения.

На визите через 3 месяца дополнительно проводили анкетирование, направленное на выявление потенциальных провоцирующих факторов. Анкета включала вопросы о гигиенических практиках (применение вагинальных спринцеваний, использование ежедневных прокладок), методах контрацепции, приеме антибактериальных препаратов по другим показаниям и смене полового партнера в период после лечения.

Полученные данные подвергали статистическому анализу для установления корреляций между изучаемыми факторами и риском рецидива, что позволило сформулировать персонализированные рекомендации по долгосрочной профилактике.

Методологическими особенностями работы стали строгое соблюдение критериев Амсея, применение простой рандомизации, многоэтапная оценка результатов (ближайшие и отдаленные исходы) и стандартизированный алгоритм интерпретации диагностических данных

2.6 Методология выявления и классификации нежелательных явлений

Учет нежелательных явлений проводили путем фиксации побочных эффектов, выявленных при контрольном обследовании через 14 дней после завершения лечения. Все случаи нежелательных явлений документировали с обязательной фиксацией следующих параметров: детальное описание клинических проявлений, временные характеристики возникновения и продолжительности симптомов, степень выраженности реакции, предпринятые терапевтические меры и оценка причинно-следственной связи с применением исследуемого лекарственного средства.

С целью унификации полученных данных все зафиксированные реакции классифицировали согласно действующей версии шкалы СТСАЕ 5.0. Примененная методика сбора и обработки информации обеспечила получение репрезентативных

данных о частоте и характере нежелательных явлений при различных схемах лечения.

2.7 Методы статистической обработки и анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка программирования Python и специализированных библиотек для вычислений, анализа и визуализации. Матричные и векторные операции выполняли с применением библиотеки NumPy. Обработку исходных данных, включая табличные вычисления и расчет параметров распределений, осуществляли средствами pandas. Статистические тесты, а также вычисление дополнительных характеристик распределений проводили с использованием SciPy. Для выполнения специализированных статистических тестов задействовали библиотеку statsmodels. Визуализацию результатов выполняли средствами Matplotlib и Seaborn.

Нормальность распределения признаков оценивали с применением тестов Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и Харке-Бера. В зависимости от полученных результатов использовали параметрические (ANOVA, t-критерий Стьюдента) или непараметрические (критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни) методы сравнения независимых выборок. Оценку взаимосвязей между количественными переменными выполняли с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость результатов определяли при уровне $p < 0,05$ (95% доверительный интервал).

Для оценки эффективности терапии применяли три методологических подхода. Анализ по принципу намерения лечить (ITT) включал всех рандомизированных пациенток ($n=128$), при этом отсутствующие данные трактовались как неэффективность лечения. Анализ по протоколу (PP) учитывал только пациенток, полностью завершивших лечение и наблюдение по протоколу. Анализ по доступным случаям (Available Case Analysis) использовал данные всех пациенток, информация по которым была доступна на момент каждого конкретного контрольного визита. Критерием эффективности терапии служило

наличие не более одного диагностического признака Амсея после лечения. Для получения устойчивых статистических оценок ключевых показателей (доля ответивших на лечение, отношение шансов) и построения 95% доверительных интервалов применяли непараметрический бутстреп-анализ (1000 бутстреп-выборок по 10 000 повторов каждая).

Комплексный подход к статистическому анализу обеспечил достоверность полученных результатов и обоснованность выводов исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящей главе представлены результаты проспективного сравнительного исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность четырех схем лечения бактериального вагиноза. В исследовании приняли участие 128 женщин репродуктивного возраста, распределенных методом простой рандомизации в следующие группы: монотерапия молочной кислотой ($n=34$), последовательное применение клиндамицина и молочной кислоты ($n=31$), комбинированная терапия деквалиния хлоридом с молочной кислотой ($n=33$) и монотерапия клиндамицином ($n=30$).

Оценка эффективности лечения проводилась через 14 дней после завершения терапии, а также через 3 и 6 месяцев наблюдения. На 3-м месяце наблюдения было проведено стандартизированное анкетирование для анализа влияния поведенческих и гигиенических факторов на частоту рецидивов заболевания. Сравнительный анализ исходных демографических и клинико-anamнестических показателей подтвердил сопоставимость групп, что обеспечило достоверность последующего сравнительного анализа результатов лечения.

3.1 Сравнительный анализ демографических, репродуктивных и клинико-anamнестических показателей исследуемых групп

Сравнительный анализ демографических показателей (Таблица 1) показал, что средний возраст пациенток в первой группе составил $29,7 \pm 2,6$ года, во второй – $31,4 \pm 2,7$ года, в третьей – $33,3 \pm 2,45$ года, в четвертой – $32,1 \pm 1,9$ года. Статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено ($p=0,194$). Возраст менархе варьировал от $12,9 \pm 0,6$ года во второй группе до $13,7 \pm 0,5$ года в четвертой, составляя $13,3 \pm 0,5$ года в первой группе и $13,2 \pm 0,4$ года в третьей. Статистически значимых различий по этому показателю также не обнаружено ($p=0,155$).

Таблица 1 – Возрастные характеристики в исследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p-значение
Возраст пациенток	29,7 ± 2,6	31,4 ± 2,7	33,3 ± 2,45	32,1 ± 1,9	0,194
Возраст менархе	13,3 ± 0,5	12,9 ± 0,6	13,2 ± 0,4	13,7 ± 0,5	0,155

Распределение пациенток по данным акушерского анамнеза представлено в Таблице 2. Доля женщин с беременностями в анамнезе варьировала от 26,67% в четвертой группе до 48,48% в третьей группе, составляя 35,29% (n=12) в первой и 45,16% (n=14) во второй группе (p=0,278). Пациентки с родами в анамнезе распределились следующим образом: 23,53% (n=8) в первой группе, 38,71% (n=12) во второй, 36,36% (n=12) в третьей и 26,67% (n=8) в четвертой (p=0,486). Статистически значимые межгрупповые различия выявлены для частоты искусственного прерывания беременности: 5,88% (n=2) в первой группе, 3,23% (n=1) во второй, 24,24% (n=8) в третьей и 6,67% (n=2) в четвертой (p=0,020). Доля самопроизвольных абортов составила 5,88% (n=2) в первой группе, 9,68% (n=3) во второй, 6,06% (n=2) в третьей и 0% в четвертой группе (p=0,418).

Таблица 2 – Сравнительный анализ акушерского анамнеза в исследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p-значение
Беременности	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,33	0,8 ± 0,46	0,4 ± 0,27	0,383
Роды	0,4 ± 0,27	0,5 ± 0,28	0,5 ± 0,25	0,3 ± 0,23	0,591
Выкидыш	0,1 ± 0,08	0,1 ± 0,11	0,1 ± 0,09	0,0 ± 0	0,422
Аборт	0,1 ± 0,17	0,0 ± 0,07	0,3 ± 0,23	0,1 ± 0,09	0,023*
Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0.05)					

Применение методов контрацепции в исследуемых группах (Таблица 3) также существенно не различалось. Барьерный метод был наиболее распространенным: его использовали 82,4% женщин в первой группе, 71,0% – во второй, 72,7% – в третьей и 63,3% – в четвертой (p=0,397). На втором месте по частоте оказался прерванный половой акт: 17,6% в первой группе, 25,8% во второй, 21,2% в третьей и 33,3% в четвертой (p=0,501). Остальные методы применялись

существенно реже. Внутриматочную спираль использовали только в третьей группе (3,0%; $p=0,407$), комбинированные оральные контрацептивы – 3,2% во второй и 3,3% в четвертой группе ($p=0,526$). Отсутствие контрацепции в связи с планированием беременности зафиксировано исключительно в третьей группе (3,0%; $p=0,407$).

Таблица 3 – Распространенность методов контрацепции в исследуемых группах

Метод контрацепции	Группа 1 (%)	Группа 2 (%)	Группа 3 (%)	Группа 4 (%)	p-значение
Барьерная контрацепция	82,4	71,0	72,7	63,3	0,396866
Внутриматочная спираль (ВМС)	0	0	3,0	0	0,40707
Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)	0	3,2	0	3,3	0,525529
Прерванный половой акт (ППА)	17,6	25,8	21,2	33,3	0,500538
Контрацепция отсутствует (планирование беременности)	0	0	3,0	0	0,40707

Распространенность курения (Таблица 4) значительно варьировала между группами (χ^2 , $p = 0,00014$). Наибольшая доля курящих женщин отмечена в третьей группе (33,3%; 11 из 33), тогда как в первой группе курящие отсутствовали. Во второй группе курили 3,2% женщин (1 из 31), в четвертой – 13,3% (4 из 30). Попарные сравнения показали значимые различия между первой и третьей группами ($p < 0,001$), а также между второй и третьей группами ($p = 0,006$). Различия между остальными парами групп статистической значимости не достигли.

Таблица 4 – Распространенность курения в исследуемых группах

Группа	Количество пациенток (n)	Количество курящих, n (%)	p-значение (между группами)
1	34	0(0,0)	0,00014
2	31	1 (3,2)	
3	33	11 (33,3)	
4	30	4 (13,3)	
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0.05$)			

Что касается экстрагенитальной патологии (Таблица 5), статистически значимые различия выявлены только в частоте хронического пиелонефрита ($p=0,008$). Его наибольшая доля отмечена в третьей группе (12,1%), тогда как в первой, второй и четвертой группах это заболевание не регистрировалось. Частота хронического гастрита составила 20,6% в первой группе, 3,2% во второй, 12,1% в третьей и 13,3% в четвертой ($p=0,213$). Хронический цистит встречался в 20,6% случаев в первой группе, 9,7% во второй, 3,0% в третьей и 6,7% в четвертой ($p=0,098$).

Таблица 5 – Распространенность экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах

Заболевание	Группа 1 (%)	Группа 2 (%)	Группа 3 (%)	Группа 4 (%)	p-значение
Хронический гастрит	20,6	3,2	12,1	13,3	0,213
Хронический цистит	20,6	9,7	3,0	6,7	0,098
Хронический пиелонефрит	0	0	12,1	0	0,008*
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0.05$)					

Статистически значимых межгрупповых различий в структуре гинекологической патологии обнаружено не было ($p>0,05$). Частота миомы матки составила 15,2% в третьей группе против 2,9% в первой, 3,2% во второй и 6,7% в четвертой ($p=0,180$). Эндометриоз встречался в 14,7% случаев в первой группе,

6,5% во второй, 12,1% в третьей и 16,7% в четвертой ($p=0,644$). Хронический сальпингоофорит диагностирован в первой (5,9%), третьей (3,0%) и четвертой (3,3%) группах. Синдром поликистозных яичников выявлен исключительно в первой группе (2,9%), а посткоитальный цистит – только во второй (3,2%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Распространенность гинекологических заболеваний в исследуемых группах

Заболевание	Группа 1 (%)	Группа 2 (%)	Группа 3 (%)	Группа 4 (%)	p-значение
Миома матки	2,9	3,2	15,2	6,7	0,180
Эндометриоз	14,7	6,5	12,1	16,7	0,644
Хронический сальпингоофорит	5,9	0	3	3,3	0,602
Синдром поликистозных яичников (СПЯ)	2,9	0	0	0	0,426
Посткоитальный цистит	0	3,2	0	0	0,369

3.2 Сравнительный анализ динамики клинических симптомов и лабораторных показателей при бактериальном вагинозе до и после этиотропной терапии

На этапе включения в исследование при гинекологическом осмотре определялись патологические серовато-белые выделения у всех пациенток, соответствующие диагностическому критерию бактериального вагиноза, что подтвердило исходную сопоставимость сформированных групп. После завершения терапии через 14 дней наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты данного симптома: до 14,7% в группе 1, 3,2% – в группе 2, 3,1% – в группе 3 и 16,7% – в группе 4 ($p < 0,001$ для всех групп). В отдаленном периоде наблюдения (через 3 месяца) сохранялась выраженная положительная динамика: 6,9%, 3,3%, 6,5% и 11,5% соответственно, без статистически значимых различий по сравнению

с показателями, зафиксированными через 14 дней ($p > 0,05$). В ходе наблюдения зафиксированы единичные случаи развития кандидозного вульвовагинита: 3,1% в третьей группе при оценке через 14 дней и 3,3% во второй группе через 3 месяца (Рисунок 2).

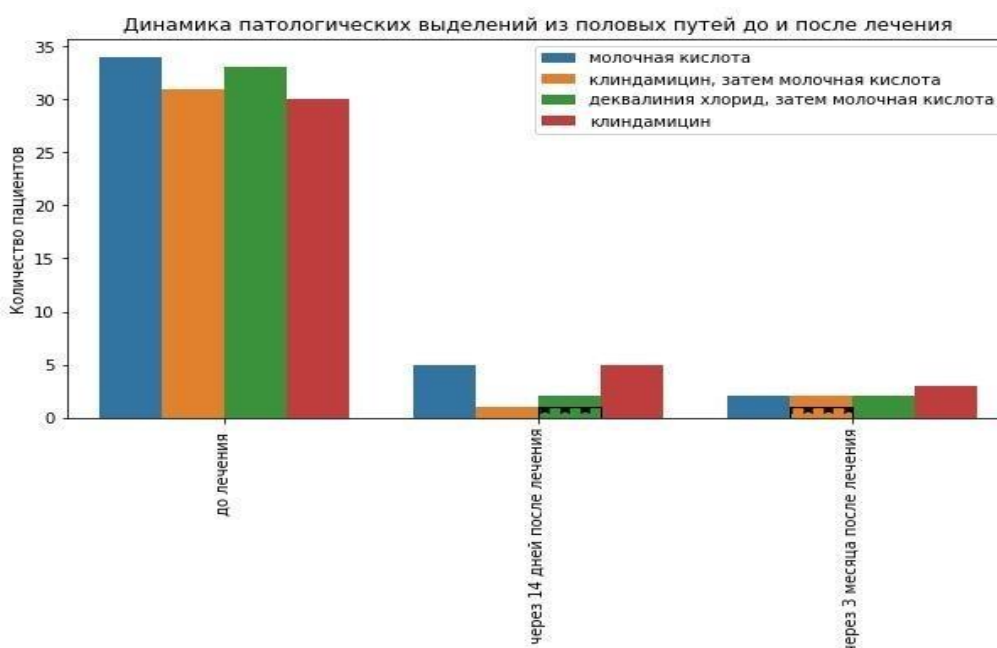


Рисунок 2 – Динамика частоты патологических выделений из половых путей в исследуемых группах

Результаты аминowego теста демонстрируют схожую динамику (Рисунок 3). Исходно положительный результат отмечался у всех пациенток. Через 14 дней после лечения частота положительных результатов статистически значимо снизилась: в первой группе до 14,7% ($p < 0,001$), во второй – до 3,2% ($p < 0,001$), в третьей – до 0% ($p < 0,001$), в четвертой – до 13,3% ($p < 0,001$). В третьей группе к этому сроку аминовый запах полностью элиминирован.

При контрольном обследовании через 3 месяца сохранялась стабильная положительная динамика: частота положительного аминowego теста в первой группе составила 6,9%, во второй – 3,3%, в третьей – 6,5%, в четвертой – 11,5%. Показатели во второй и четвертой группах оставались практически неизменными (3,2% против 3,3% и 13,3% против 11,5% соответственно). Небольшое увеличение

показателя в третьей группе с 0% до 6,5% было статистически незначимым ($p = 0,458$).

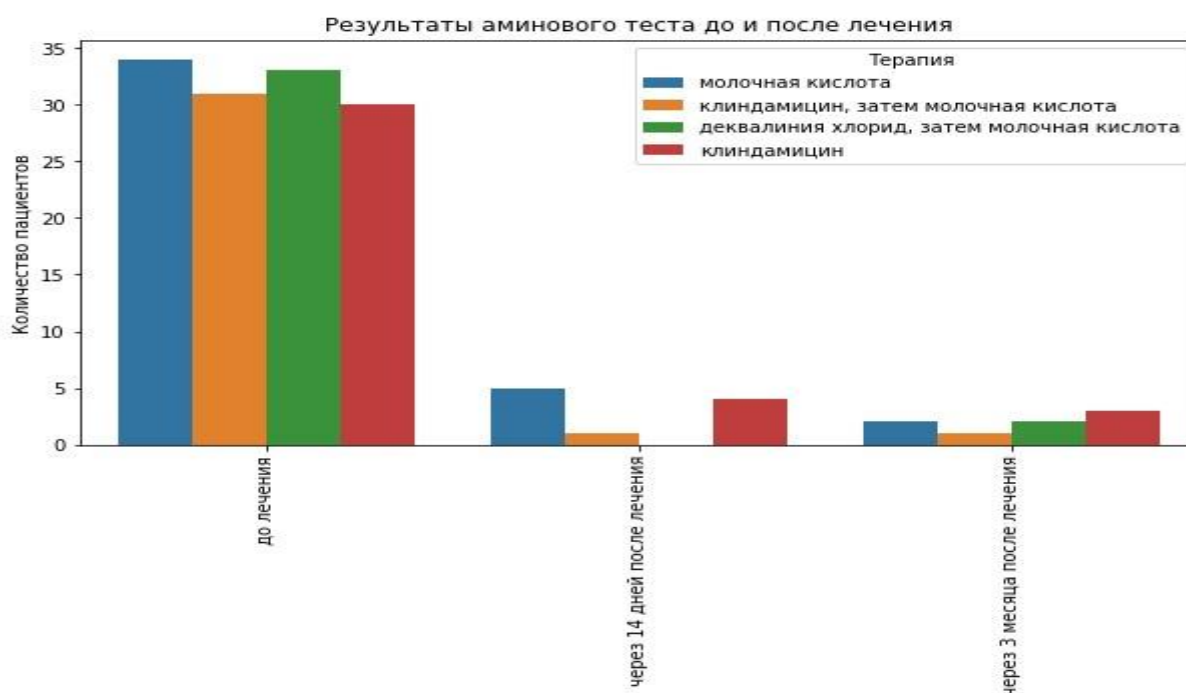


Рисунок 3 – Динамика результатов аминокислотного теста в исследуемых группах

Динамика pH вагинального содержимого в исследуемых группах достоверно изменилась (Рисунок 4). Исходно значения pH были повышены, что характерно для щелочной среды: в первой группе – $5,4 \pm 0,1$, во второй – $5,6 \pm 0,2$, в третьей – $5,5 \pm 0,1$, в четвертой – $5,5 \pm 0,2$. Межгрупповые различия на этом этапе были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Через 14 дней после терапии во всех группах зафиксировано достоверное снижение pH до физиологических значений ($p < 0,001$): в первой группе до $4,5 \pm 0,1$, во второй – до $4,4 \pm 0,1$, в третьей – до $4,5 \pm 0,1$, в четвертой – до $4,5 \pm 0,1$. Существенных различий между группами не выявлено ($p = 0,215$).

При контрольном исследовании через 3 месяца показатели оставались стабильными: в первой группе – $4,4 \pm 0,1$, во второй – $4,5 \pm 0,1$, в третьей – $4,5 \pm 0,1$, в четвертой – $4,4 \pm 0,1$. Значимых отличий по сравнению с результатами через 14 дней не обнаружено ($p > 0,05$), при этом все значения оставались достоверно ниже исходных ($p < 0,001$).

Сопоставимая эффективность терапевтических схем подтверждается отсутствием статистически значимых межгрупповых различий на всех этапах наблюдения ($p > 0,05$). Сохранение физиологических значений pH через 3 месяца демонстрирует стойкость терапевтического эффекта и восстановление нормального микробиоценоза влагалища.

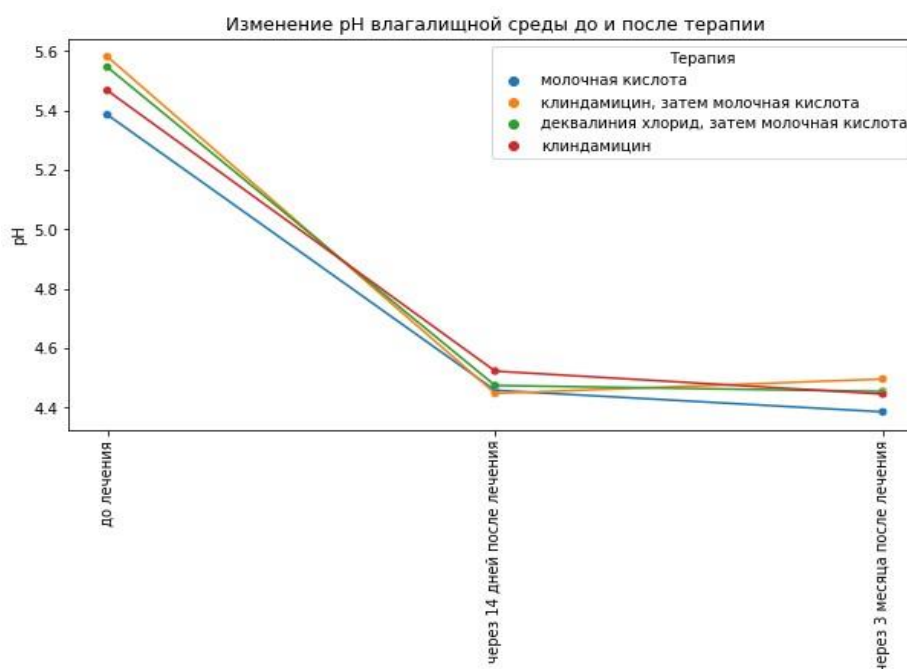


Рисунок 4 – Динамика pH вагинального содержимого в исследуемых группах

Микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму, выявила статистически значимое снижение частоты обнаружения ключевых клеток через 14 дней после лечения (критерий χ^2 , $p < 0,05$). На момент включения в исследование ключевые клетки выявлялись у 29,4% пациенток в первой группе, 54,8% – во второй, 48,5% – в третьей и 43,3% – в четвертой. После 14 дней лечения во всех группах было зафиксировано достоверное снижение этого показателя.

Наибольшее снижение частоты обнаружения ключевых клеток отмечено во второй группе, где их частота снизилась с 54,8% до 0% ($p < 0,001$). В первой и третьей группах показатель составил 2,9% и 3,1% соответственно, тогда как в четвертой группе ключевые клетки не обнаруживались.

При контрольном исследовании через 3 месяца (проведенном у пациенток с сохранением ≥ 2 критериев Амсея) частота обнаружения ключевых клеток оставалась стабильно низкой: 0% в первой группе, 3,3% – во второй, 3,2% – в третьей и 3,8% – в четвертой. Отсутствие статистически значимых различий по сравнению с данными на 14-й день ($p > 0,05$) подтверждает стойкость достигнутого терапевтического эффекта.

При микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, наряду с ключевыми клетками оценивали динамику лейкоцитарной реакции (Рисунок 5). Исходное количество лейкоцитов в поле зрения было сопоставимым между группами: в первой группе – $7,7 \pm 2,16$, во второй – $7,2 \pm 2,43$, в третьей – $10,6 \pm 4,2$ и в четвертой – $7,0 \pm 2,0$ (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,751$).

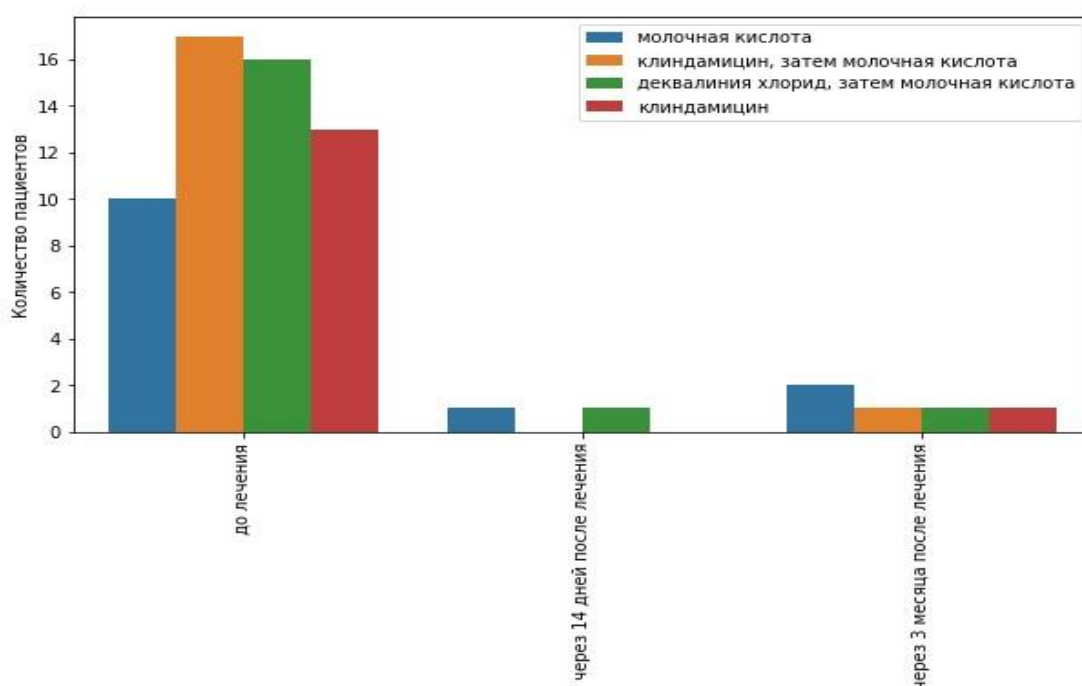


Рисунок 5 – Динамика частоты обнаружения ключевых клеток в вагинальных мазках до и после лечения

Через 14 дней после окончания лечения в вагинальном отделяемом наблюдалось статистически значимое снижение количества лейкоцитов в первой группе до $5,4 \pm 1,57$ ($p=0,026$), третьей – до $5,8 \pm 2,18$ ($p=0,016$) и четвертой – до $5,4 \pm 2,03$ ($p=0,009$). Во второй группе показатель снизился до $6,8 \pm 2,18$, но без статистической значимости ($p=0,386$). Межгрупповые различия на этот срок

наблюдения оставались незначимыми ($p=0,619$), что свидетельствует о сопоставимой эффективности всех терапевтических подходов (Рисунок 6).

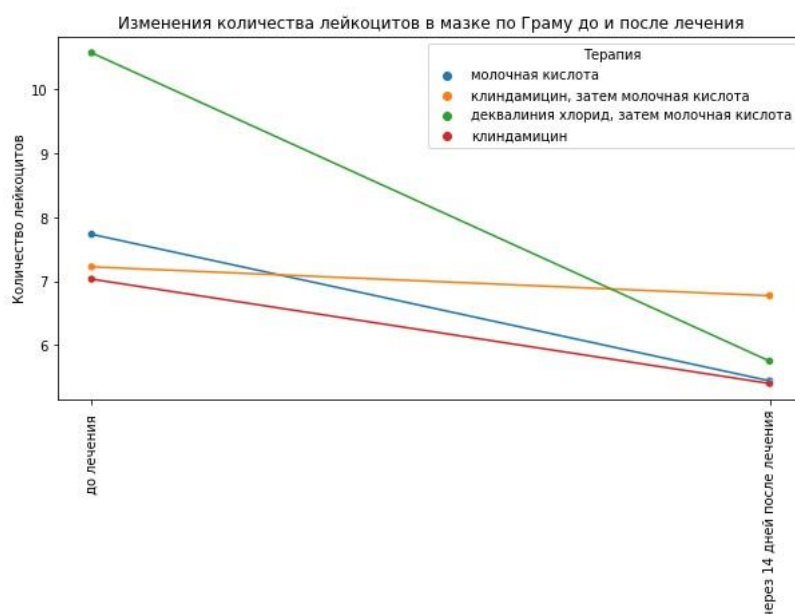


Рисунок 6 – Динамика количества лейкоцитов в вагинальном отделяемом до и после терапии

С целью визуальной оценки структурных изменений вагинального микробиоценоза всем женщинам до начала терапии и после ее завершения проводилось микроскопическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама. Данный метод позволил провести количественный подсчет и качественную оценку основных морфотипов микроорганизмов, включая *Lactobacillus* и *Gardnerella*. Проведенный анализ выявил статистически достоверную положительную динамику ключевых микробиологических показателей. Результаты количественного анализа представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Динамика микробиологических показателей вагинального биоценоза до и после терапии, $\times 10^5$ в поле зрения

Микроорганизмы	Группа	Среднее до лечения	Среднее после лечения	р-значение (внутри группы до и после лечения)
Gardnerella	1	207,18±142,98	29,47±59,84	0,0025*
	2	316,13±163,79	0,10±0,11	0,0004*

Продолжение Таблицы 7

	3	309,85±164,08	31,25±63,73	7,24×10 ^{-6*}
	4	303,37±173,34	0,08±0,07	0,0037*
Lactobacillus	1	59,3±83,28	291,79±151,18	0,001*
	2	7,42±9,09	159,81±121,63	0,008*
	3	0,82±0,85	54,59±63,94	1,79×10 ^{-7*}
	4	2,13±1,35	230,70±146,98	0,0158*
Другие грамотрицательные палочки	1	32,44±59,95	0,03±0,06	0,1996
	2	3,32±6,58	3,58 ± 6,60	1,0
	3	0,03±0,06	0,0 ± 0,0	1,0
	4	1,70±1,41	0,03±0,07	0,1077
Другие Грамположительные	1	64,91±83,21	0,44±0,60	0,2626
	2	0,74±0,91	0,29±0,17	0,3622
	3	63,76±85,85	3,16±6,37	0,1655
	4	34,00±68,13	3,70±6,79	1,0
Грамположительные кокки	1	3,18±5,97	3,26±5,99	0,1117
	2	7,48±9,10	4,10±6,59	0,1981
	3	61,67±85,83	6,91±8,85	0,171
	4	4,33±6,84	33,47±68,17	1,0
Leptotrix vaginalis	1	29,53±59,83	2,94±5,98	0,1996
	2	0,03±0,07	0,0 ± 0,0	1,0
	3	0,0 ± 0,0	0,06±0,09	0,459
	4	0,07±0,09	0,37±0,68	1,0
Mobilincus	1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0
	2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0
	3	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0
	4	0,0 ± 0,0	0,10±0,11	0,2361
Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05)				

Согласно данным таблицы выше, во всех группах терапия привела к достоверному снижению количества Gardnerella (p < 0,01). Наиболее выраженное уменьшение было зафиксировано во второй группе – с 316,13±163,79 до 0,10 ± 0,11 ×10⁵ в поле зрения (p = 0,0004) и в четвертой группе – с 303,37±173,34 до 0,08±0,07 ×10⁵ (p = 0,0037).

Одновременно отмечено увеличение численности лактобацилл во всех четырех группах (p < 0,05). Наиболее высокие конечные значения выявлены в первой группе – 291,79±151,18 ×10⁵ (исходно 59,30±83,28 ×10⁵) и четвертой группе – 230,70±146,98 ×10⁵ (исходно 2,13±1,35 ×10⁵). Во второй и третьей группах также

наблюдался достоверный прирост: со $7,42 \pm 9,09$ до $159,81 \pm 121,63 \times 10^5$ и с $0,82 \pm 0,85$ до $54,59 \pm 63,94 \times 10^5$ соответственно.

Количественные показатели сопутствующих микроорганизмов (грамотрицательные и грамположительные палочки, грамположительные кокки, *Leptotrix vaginalis*, *Mobiluncus spp.*) статистически значимых изменений не продемонстрировали ($p > 0,05$).

Дополнительный анализ выявил достоверные различия в уровне лактобацилл между курящими и некурящими женщинами с бактериальным вагинозом до начала терапии ($p < 0,001$). Средние значения составили $0,125 \pm 0,182 \times 10^5$ в поле зрения у курящих пациенток и $20,875 \pm 24,957 \times 10^5$ в поле зрения у некурящих (Таблица 8). Межгрупповые различия подтверждены непараметрическими критериями: Манна–Уитни ($U = 373,000$; $p < 0,001$) и Краскела–Уоллиса ($H = 16,765$; $p < 0,001$). Анализ с помощью критерия χ^2 показал значимую ассоциацию между курением и снижением количества лактобактерий ($\chi^2 = 17,87$; $p < 0,001$; $df = 1$). Сравнение фактических показателей с модельными значениями, предполагавшими отсутствие эффекта, показало выраженный дефицит лактобактерий у курящих женщин (на 80% ниже прогнозируемого уровня), тогда как у некурящих их содержание было несколько выше расчетного (на 11%).

Таблица 8 – Влияние курения на уровень лактобацилл у пациенток с бактериальным вагинозом

	Среднее у курящих ($\times 10^5$ в поле зрения)	Среднее у некурящих ($\times 10^5$ в поле зрения)	р-значение
<i>Lactobacillus</i>	$0,125 \pm 0,182$	$20,875 \pm 24,957$	$< 0,001^*$
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0.05$)			

Поскольку исходная гипотеза предполагала равное распределение лактобактерий в сравниваемых группах, полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии курения на состав вагинального микробиома.

Для объективной количественной оценки динамики ключевых маркеров вагинального биоценоза всем пациенткам было выполнено исследование методом

ПЦР в реальном с использованием тест-системы «АмплиСенс® ФлороЦеноз» до и после курса терапии. Анализ позволил определить ключевых микроорганизмов, ассоциированных с состоянием нормо- и дисбиоза: аутохтонной флоры (*Lactobacillus* spp.) и условно-патогенных маркеров бактериального вагиноза (*Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*). Результаты представлены в Таблице 9.

В целях исключения возможного влияния сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем, всем женщинам дополнительно проводилось исследование с помощью мультиплексной ПЦР в режиме реального времени на тест-системе AmpliSens® NG/CT/MG/TV-FL с целью определения возбудителей гонореи (*Neisseria gonorrhoeae*), хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмоза (*Mycoplasma genitalium*) и трихомониаза (*Trichomonas vaginalis*). Во всех исследуемых образцах результаты по указанным патогенам были отрицательными, что подтвердило отсутствие данных инфекций у пациенток всех групп на момент включения в исследование.

Количественная оценка микробиоты, выполненная методом ПЦР в реальном времени, позволила объективно определить выраженность изменений в составе ключевых представителей вагинального биоценоза после завершения терапии. Статистический анализ выявил высокодостоверную динамику по всем исследуемым микроорганизмам (Таблица 9).

Во всех терапевтических группах зарегистрирован статистически значимый прирост уровня *Lactobacillus* spp. ($p < 0,001$). Наиболее выраженное увеличение отмечено во второй группе – с 4,2 до 7,4 ГЭ/мл, что соответствует приросту на 3,2 lg ГЭ/мл. В третьей группе динамика составила 3,3 lg ГЭ/мл (с 3,9 до 7,2 lg ГЭ/мл), в четвертой – 2,5 lg ГЭ/мл (с 4,1 до 6,6 lg ГЭ/мл), в первой – 2,0 lg ГЭ/мл (с 4,4 до 6,4 lg ГЭ/мл). Межгрупповой анализ с использованием ANOVA выявил статистически значимые различия между группами как до лечения ($p = 0,002$), так и после его завершения ($p < 0,001$). Парные сравнения методом t-критерия Стьюдента показали, что после терапии все группы значимо различались между собой ($p < 0,05$).

Таблица 9 – Динамика концентраций ключевых представителей вагинального микробиома по данным количественной ПЦР до и после терапии, Me (Q1–Q3), lg ГЭ/мл

Микроорганизмы	Группа	Me (Q1– Q3) до лечения	Me (Q1– Q3) после лечения	р-значение (внутри группы до и после лечения)
<i>Lactobacillus</i> spp	1	4,4 (4,0 – 4,6)	6,4 (6,1 – 6,7)	< 0,001
	2	4,2 (3,8 – 4,4)	7,4 (7,0 – 7,6)	< 0,001
	3	3,9 (3,7 – 4,4)	7,2 (6,8 – 7,4)	< 0,001
	4	4,1 (3,9 – 4,6)	6,6 (6,2 – 6,9)	< 0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	7,0 (6,7 – 7,4)	4,8 (4,5 – 5,2)	< 0,001
	2	7,3 (7,0 – 7,6)	3,2 (3,0 – 3,8)	< 0,001
	3	7,2 (6,9 – 7,6)	4,0 (3,6 – 4,7)	< 0,001
	4	7,0 (6,7 – 7,2)	3,7 (3,4 – 4,4)	< 0,001
<i>Atopobium vaginae</i>	1	6,8 (6,4 – 7,0)	5,0 (4,8 – 5,4)	< 0,001
	2	6,8 (6,6 – 7,2)	3,3 (3,1 – 3,7)	< 0,001
	3	6,9 (6,7 – 7,4)	3,8 (3,3 – 4,1)	< 0,001
	4	6,7 (6,4 – 7,1)	4,1 (3,8 – 4,4)	< 0,001

Терапия также привела к достоверному снижению концентраций условно-патогенных анаэробов (*Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*) во всех группах ($p < 0,001$).

Наибольшее снижение *Gardnerella vaginalis* зафиксировано во второй группе: медианный уровень снизился с 7,3 до 3,2 lg ГЭ/мл, что соответствует уменьшению на 4,1 lg ГЭ/мл. В четвертой группе снижение составило 3,3 lg ГЭ/мл (с 7,0 до 3,7 lg ГЭ/мл), в третьей – 3,2 lg ГЭ/мл (с 7,2 до 4,0 lg ГЭ/мл), в первой – 2,2 lg ГЭ/мл (с 7,0 до 4,8 lg ГЭ/мл). Межгрупповой анализ с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявил достоверные различия между всеми группами ($p < 0,001$), а попарные сравнения по методу Манна–Уитни подтвердили значимость различий между всеми парами групп ($p < 0,05$).

Для *Atopobium vaginae* также отмечена статистически значимая отрицательная динамика во всех группах. Максимальное снижение зафиксировано во второй группе – на 3,5 lg ГЭ/мл (с 6,8 до 3,3 lg ГЭ/мл). В третьей группе уменьшение составило 3,1 lg ГЭ/мл (с 6,9 до 3,8 lg ГЭ/мл), в четвертой – 2,6 lg ГЭ/мл (с 6,7 до 4,1 lg ГЭ/мл), в первой – 1,8 lg ГЭ/мл (с 6,8 до 5,0 lg ГЭ/мл).

Межгрупповые различия после лечения были статистически значимыми (ANOVA, $p < 0,001$), а попарные сравнения с помощью t-критерия подтвердили значимость различий между всеми группами ($p < 0,05$).

3.3 Отдаленные результаты лечения бактериального вагиноза

Для оценки устойчивости терапевтического эффекта в отдаленном периоде проведен анализ результатов, полученных через шесть месяцев после завершения лечения. В исследование на данном этапе были включены 96 пациенток (88,9% от исходных 108 женщин, у которых через 3 месяца после окончания лечения не был зафиксирован рецидив бактериального вагиноза). Распределение по группам при проведении контрольного обследования через 6 месяцев было следующим: первая группа – 24 пациентки, вторая группа – 26, третья группа – 27, четвертая группа – 19. Таким образом, в интервале между 3 и 6 месяцев после окончания терапии из исследования выбыло 12 пациенток (11,0%): 3 из первой группы, 3 – из второй, 2 – из третьей и 4 – из четвертой (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-лабораторные показатели через 6 месяцев после терапии бактериального вагиноза

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p-значение
pH влагалища	4,5±0,2	4,3±0,1	4,4±0,2	4,6±0,3	0,311
Гомогенные серовато-белые выделения, n (%)	6 (25,0%)	3 (11,5%)	4 (14,8%)	7 (36,8%)	0,027*
Аминный запах, n (%)	6 (25,0%)	3 (11,5%)	4 (14,8%)	7 (36,8%)	0,027*
Ключевые клетки, n (%)	4 (16,7%)	2 (7,7%)	2 (7,4%)	5 (26,3%)	0,065
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)					

Анализ уровня pH влагалища через 6 месяцев после окончания лечения не выявил статистически значимых межгрупповых различий, что подтверждается результатами параметрического (ANOVA, $p=0,311$) и непараметрического (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,589$) тестов. Средние значения pH между группами не имели значимых различий и составили: 4,5±0,2 в первой группе,

4,3±0,1 во второй группе, 4,4±0,2 в третьей группе и 4,6±0,3 в четвертой группе. При этом внутри каждой группы при сравнении с исходным уровнем было зафиксировано статистически значимое снижение показателя рН ($p < 0,001$ для всех групп), что свидетельствует о выраженном и стойком эффекте терапии.

Через 6 месяцев после завершения терапии патологические выделения с аминным запахом регистрировались у 25,0% (n=6) пациенток в первой группе, у 11,5% (n=3) – во второй группе, у 14,8% (n=4) – в третьей группе и у 36,8% (n=7) – в четвертой группе. Ключевые клетки были обнаружены у 16,7% (n=4), 7,7% (n=2), 7,4% (n=2) и 26,3% (n=5) пациенток соответственно в первой, второй, третьей и четвертой группах. Статистический анализ выявил достоверное снижение частоты выделений и положительного аминотеста через 6 месяцев после лечения по сравнению с исходным уровнем во всех группах ($p < 0,001$). В то же время, динамика частоты обнаружения ключевых клеток не достигла статистической значимости ($p > 0,05$).

3.4 Сравнительная оценка эффективности терапевтических схем при бактериальном вагинозе

В ходе исследования проводилась сравнительная оценка эффективности четырех терапевтических схем при бактериальном вагинозе. Эффективность определялась как доля пациенток, у которых после лечения сохранялось не более одного диагностического признака Амсея. Оценка проводилась через 14 дней, 3 и 6 месяцев после завершения терапии. Для всестороннего анализа и проверки устойчивости выводов результаты оценивались в соответствии с тремя методологическими принципами: анализом по протоколу (Per Protocol, PP), анализом по принципу намерения лечить (Intention-to-treat, ИТТ) и анализом по доступным случаям (Available Case Analysis, АСА). Ключевые статистические показатели с построением 95% доверительных интервалов рассчитывались с применением бутстреп-анализа (1000 бутстреп-выборок по 10 000 повторов каждая).

При оценке через 14 дней после завершения лечения наиболее высокая эффективность была отмечена в группах, получавших комбинированную терапию: 96,8% для схемы с клиндамицином и молочной кислотой и 96,9% для схемы с деквалиния хлоридом и молочной кислотой, тогда как в группах монотерапии молочной кислотой и клиндамицином соответствующие показатели оказались ниже: 85,3% и 86,7% соответственно (Рисунок 7).

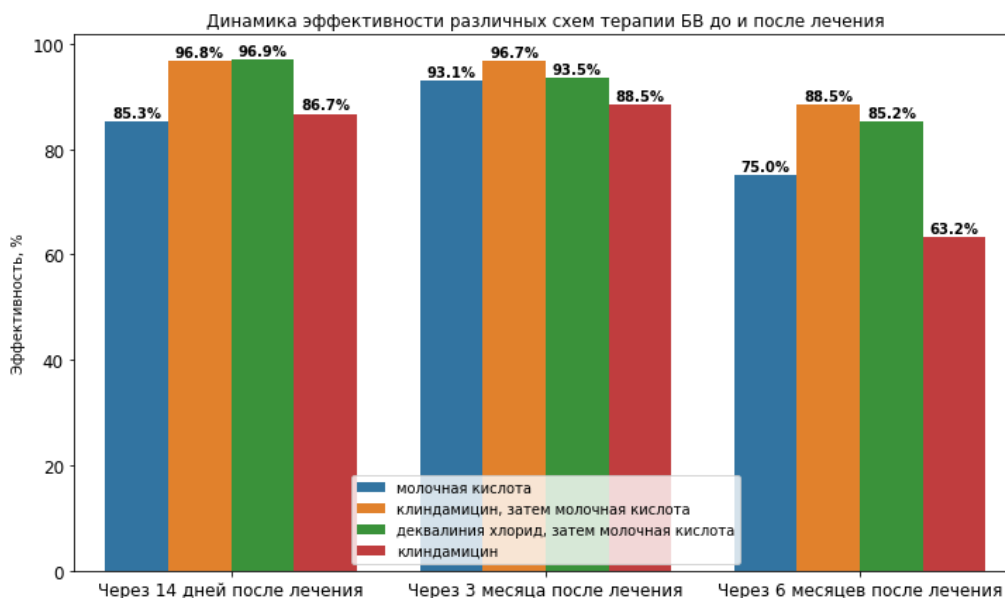


Рисунок 7 – Динамика эффективности различных схем терапии БВ до и после лечения

Через 3 месяца после терапии двухэтапные схемы также ассоциировались с более низкой частотой рецидивов. Наименьший показатель рецидивов был зафиксирован во второй группе (клиндамицин + молочная кислота) – 3,3% (1 из 30). В группах монотерапии молочной кислотой и деквалиния хлоридом с последующей коррекцией молочной кислотой частота рецидивов составила 6,9% (2 из 29) и 6,5% (2 из 31) соответственно, тогда как наибольшее значение наблюдалось в группе монотерапии клиндамицином – 11,5% (3 из 26).

Оценка отдаленных результатов через 6 месяцев подтвердила преимущество комбинированных схем в обеспечении длительной ремиссии. Наибольший уровень эффективности через 6 месяцев сохранила схема на основе клиндамицина с последующей коррекцией молочной кислотой – 88,5%. Эффективность в группе

«деквалинация хлорид + молочная кислота» составила 85,2%, в группе монотерапии молочной кислотой – 75%, тогда как монотерапия клиндамицином показала наименьший результат – 63,2%.

Для проверки устойчивости результатов и оценки достоверности межгрупповых различий был применен бутстреп-анализ. Результаты показали статистически значимые различия между всеми исследуемыми группами на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$).

Бутстреп-анализ эффективности по протоколу (РР) выявил статистически значимо более высокие показатели эффективности комбинированных стратегий.

Через 14 дней эффективность во второй группе составила 96,77% (95% ДИ: 96,76–96,79%), в третьей – 96,87% (95% ДИ: 96,86–96,89%), что достоверно превышало показатели монотерапии молочной кислотой – 85,30% (95% ДИ: 85,28–85,32%) и клиндамицином – 86,67% (95% ДИ: 86,65–86,69%) (Рисунок 8).

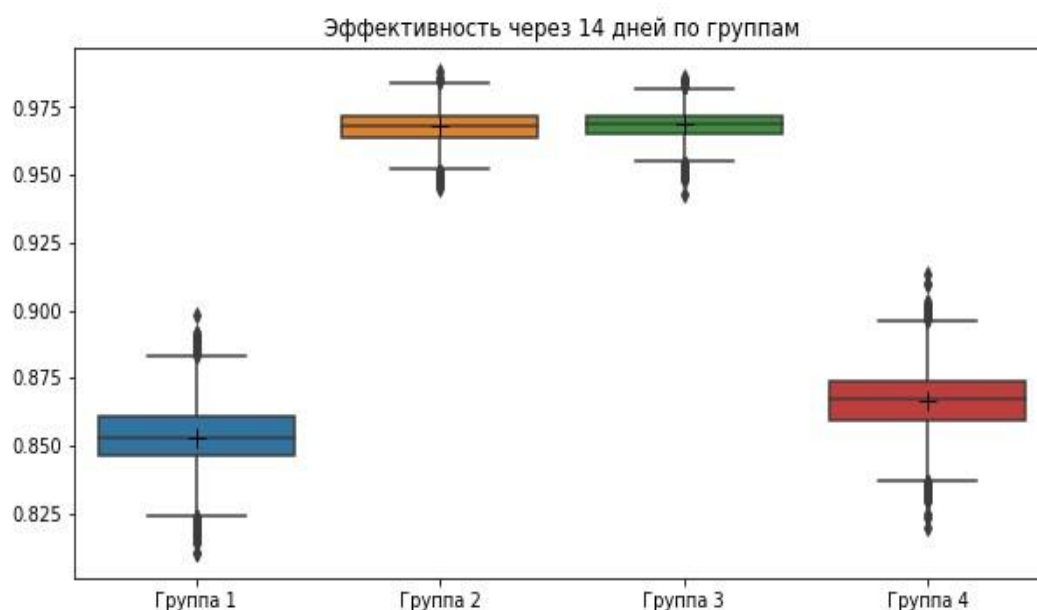


Рисунок 8 – Эффективность терапии БВ через 14 дней после лечения (бутстреп-анализ, РР)

Анализ отношения шансов (ОШ) выявил значимые различия в эффективности терапии между исследуемыми группами (Рисунок 9). Вторая и третья группы продемонстрировали существенное преимущество по сравнению с четвертой группой: ОШ составило 1,117 (95% ДИ: 1,116–1,118) и 1,118 (95% ДИ:

1,117–1,119) соответственно, при $p < 0,001$ в обоих случаях. Это указывает на более высокую вероятность достижения положительного клинического эффекта в этих группах через 14 дней после лечения. В то же время, ОШ для первой группы оказалось ниже единицы – 0,984 (95% ДИ: 0,983–0,985, $p < 0,001$), что свидетельствует о несколько меньшей вероятности успешного исхода по сравнению с четвертой группой.

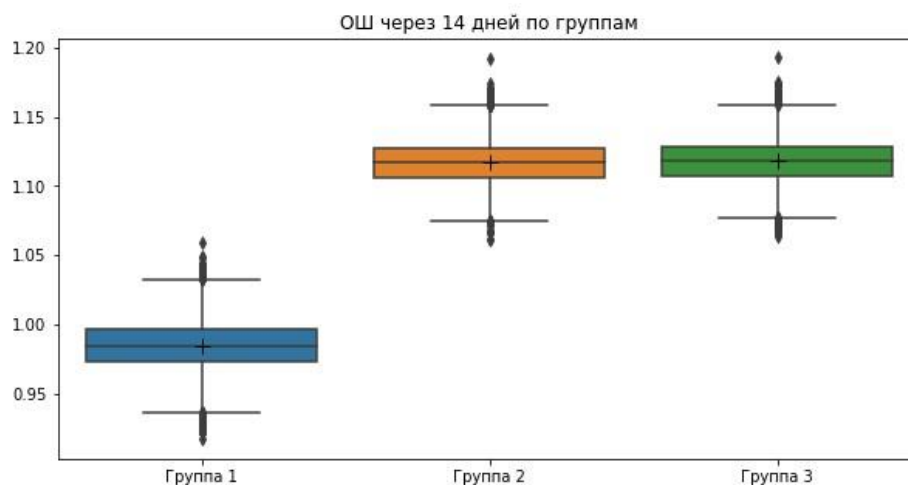


Рисунок 9 – Отношение шансов эффективности терапии БВ через 14 дней после лечения

Результаты попарного сравнения демонстрируют статистически значимые различия между всеми группами ($p < 0,001$) (Таблица 11). Наибольшая разница наблюдается между первой и третьей группами ($t = -567,337$), при этом различие между второй и третьей группами, хотя и статистически значимо ($t = -4,991$), является минимальным в абсолютном выражении.

Таблица 11 – Результаты попарного сравнения эффективности терапевтических схем методом t-критерия Стьюдента

Сравнение групп	T-статистика	p-значение
1 группа vs 2 группа	-562,550	< 0,001
1 группа vs 3 группа	-567,337	< 0,001
2 группа vs 3 группа	-4,991	< 0,001

Примечание: Отрицательные значения T-статистики указывают, что первая группа в сравнении имеет меньшую эффективность, чем вторая

Повторная оценка эффективности терапии бактериального вагиноза через 3 месяца наблюдения с использованием бутстреп-анализа позволила выявить статистически значимые различия между группами (Рисунок 10). Наибольшую устойчивость результатов продемонстрировала вторая группа, сохранившая показатель эффективности на уровне 96,77% (95% ДИ: 96,75-96,79%). В третьей группе зафиксировано достоверное снижение эффективности до 93,75% (95% ДИ: 93,73-93,77%; $p < 0,001$). Особый интерес представляет динамика в первой группе, где отмечался достоверный прирост эффективности до 94,13% (95% ДИ: 94,11-94,15%), что статистически значимо превысило результат четвертой группы, составивший 90,01% (95% ДИ: 89,99-90,03%).

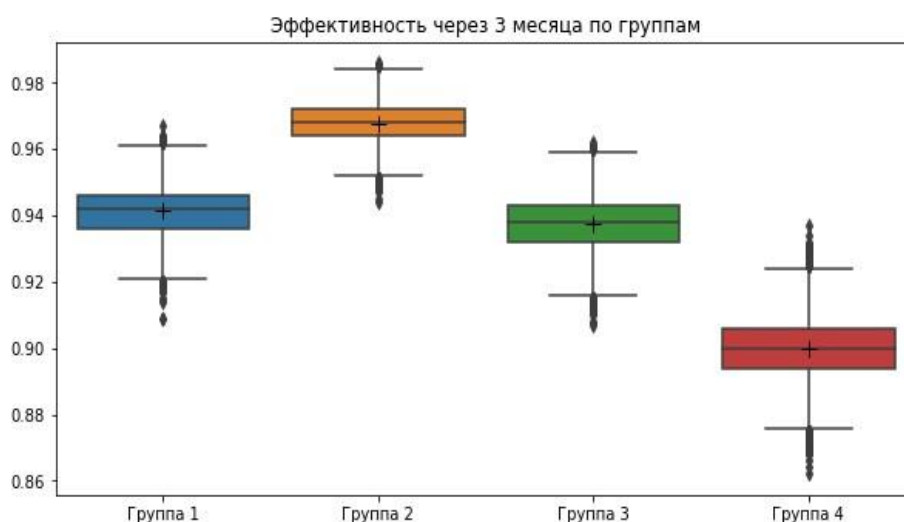


Рисунок 10 – Эффективность терапии БВ через 3 месяца после лечения (бутстреп-анализ, РР)

Анализ ОШ сохранения эффективности терапии через 3 месяца после лечения показал, что все исследуемые группы достоверно превосходят контрольную группу (Рисунок 11). Наибольшее преимущество продемонстрировала вторая группа с ОШ 1,075 (95% ДИ: 1,074–1,076, $p < 0,001$), что свидетельствует о наиболее устойчивом клиническом эффекте данного варианта лечения. Показатели первой и третьей групп также статистически значимо превышали контрольные значения: ОШ составило 1,046 (95% ДИ: 1,045–1,047, $p < 0,001$) и 1,042 (95% ДИ: 1,041–1,043, $p < 0,001$) соответственно. Несмотря

на сближение значений ОШ в первой и третьей группах, их различия с четвертой группой оставались достоверными, подтверждая преимущество всех трех схем терапии в долгосрочной перспективе.

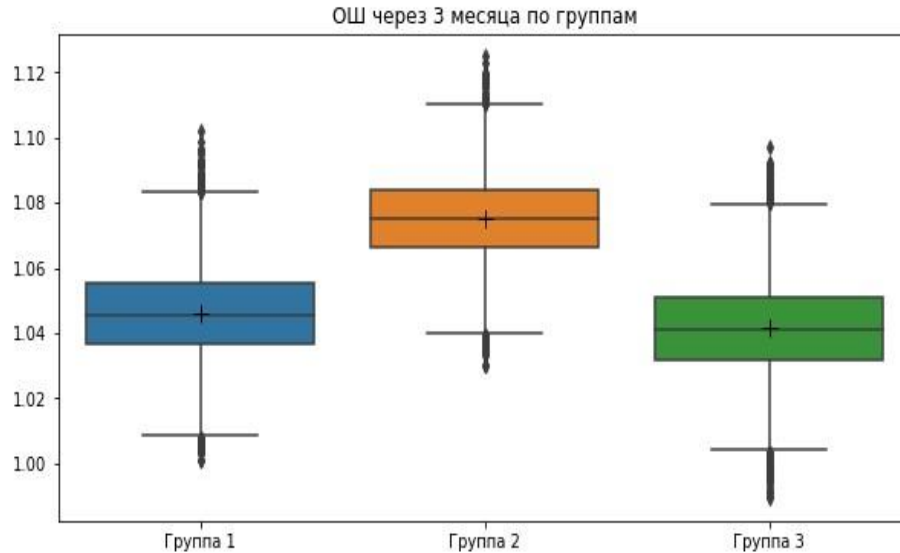


Рисунок 11 – Отношение шансов сохранения эффективности терапии БВ через 3 месяца

Результаты попарного сравнения свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между исследуемыми группами (Таблица 12). Наибольшие показатели эффективности зафиксированы во второй группе, которая достоверно превосходила все другие группы ($t = 174,757$ при сравнении с третьей группой; $p < 0,001$).

Таблица 12 – Результаты попарного сравнения отдаленной эффективности терапевтических схем методом t-критерия Стьюдента

Сравнение групп	T-статистика	p-значение
1 группа vs 2 группа	-153,675	< 0,001
1 группа vs 3 группа	21,689	< 0,001
2 группа vs 3 группа	174,757	< 0,001

Примечание: Положительные значения T-статистики указывают на более высокую эффективность первой группы в паре сравнения

Примечательно, что через 3 месяца наблюдения выявлена обратная динамика эффективности между первой и третьей группой: если через 14 дней третья группа

демонстрировала более высокую эффективность ($t = -567,337$; $p < 0,001$), то в отдаленном периоде первая группа показала достоверно лучшие результаты ($t = 21,689$; $p < 0,001$), что свидетельствует о временной динамике терапевтического эффекта применяемых схем лечения.

Эффективность лечения, определявшаяся как отсутствие рецидива бактериального вагиноза через 6 месяцев после окончания терапии, была наивысшей в группе 2 – 88,44% (95% ДИ: 88,42-88,46%). В группе 3 эффективность составила 85,16% (95% ДИ: 85,14-85,18%), в группе 1 – 75,03% (95% ДИ: 75,00-75,06%), тогда как в группе 4 (монотерапия клиндамицином) был зафиксирован наименьший показатель – 63,17% (95% ДИ: 63,14-63,20%) (Рисунок 12). Статистическая значимость достигнутых результатов по сравнению с исходным состоянием была подтверждена для всех групп ($p < 0,001$). При попарном сравнении групп также были выявлены статистически значимые различия в эффективности ($p < 0,001$).

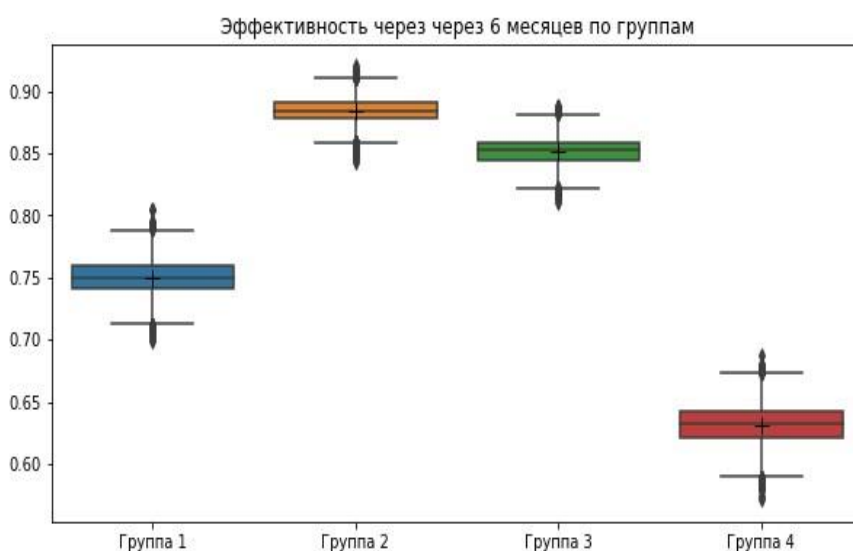


Рисунок 12 – Эффективность терапии БВ через 6 месяцев после лечения (бутстреп-анализ, РР)

Анализ ОШ продемонстрировал, что наибольшее преимущество было зафиксировано для второй группы 1,40 (95% ДИ: 1,399-1,401), затем для третьей группы 1,35 (95% ДИ: 1,349-1,351) и первой группы 1,19 (95% ДИ: 1,189-1,191) по

сравнению с четвертой группой (Рисунок 13). Все межгрупповые различия в отношениях шансов были статистически значимы ($p < 0.001$).

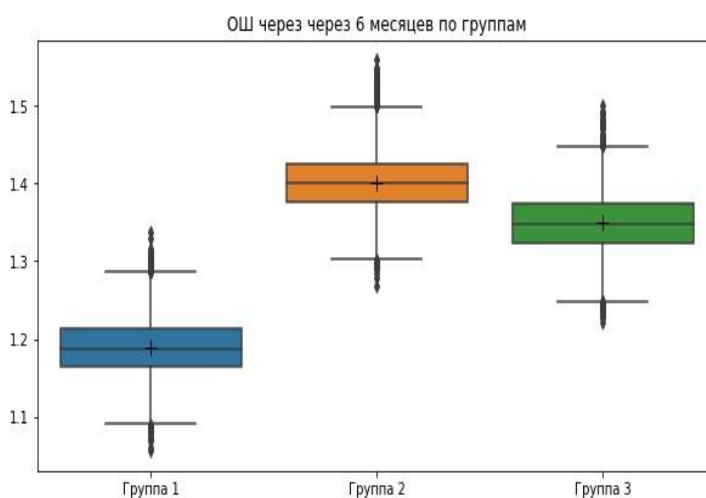


Рисунок 13 – Отношение шансов сохранения эффективности терапии БВ через 6 месяцев

Анализ по принципу намерения лечить (ИТТ) на основе бутстреп-анализа подтвердил, что более высокая эффективность комбинированных подходов сохраняется. Через 14 дней эффективность во второй и третьей группах составила 96,8% (95% ДИ: 96,76–96,79%) и 93,9% (95% ДИ: 93,88–93,92%) против 85,3% (95% ДИ: 85,28–85,32%) и 86,7% (95% ДИ: 86,65–86,69%) в группах монотерапии ($p < 0,001$) (Рисунок 14).

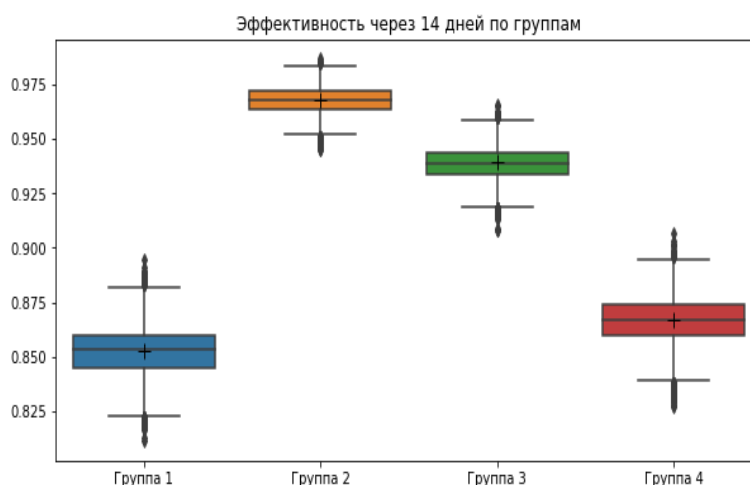


Рисунок 14 – Эффективность терапии БВ через 14 дней после лечения (бутстреп-анализ, ИТТ)

Отношение шансов клинико-лабораторного улучшения через 14 дней для анализа ИТТ составило 1,12 (95% ДИ: 1,1169–1,1170) для второй группы (клиндамицин + молочная кислота) и 1,08 (95% ДИ: 1,08393–1,08395) для третьей группы (декваиния хлорид + молочная кислота) по сравнению с монотерапией молочной кислотой ($p < 0,001$) (Рисунок 15).

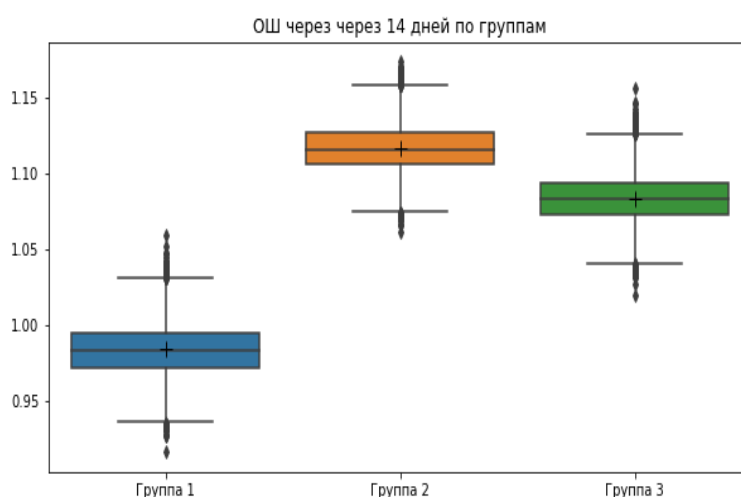


Рисунок 15 – Отношение шансов эффективности терапии БВ через 14 дней после лечения (ИТТ)

Через 90 дней эффективность составила 93,6% (95% ДИ: 93,55–93,65%) во второй группе и 87,9% (95% ДИ: 87,88–87,92%) в третьей, что было достоверно выше, чем 79,4% (95% ДИ: 79,37–79,43%) в первой и 76,7% (95% ДИ: 76,66–76,74%) в четвертой группе ($p < 0,001$) (Рисунок 16).

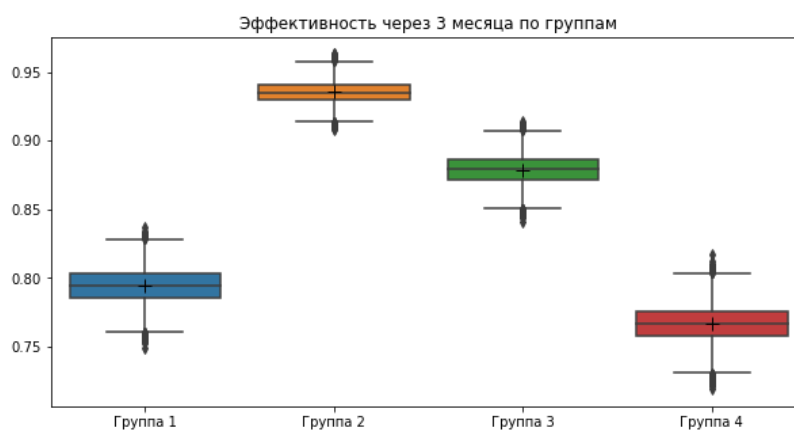


Рисунок 16 – Эффективность терапии БВ через 3 месяца после лечения (бутстреп-анализ, ИТТ)

Отношение шансов сохранения терапевтического эффекта через 90 дней для анализа ИТТ составило 1,22 (95% ДИ: 1,2207–1,2208) для второй группы (клиндамицин + молочная кислота) и 1,15 (95% ДИ: 1,14697–1,14699) для третьей группы (деквалиния хлорид + молочная кислота) по сравнению с монотерапией клиндамицином ($p < 0,001$) (Рисунок 17).

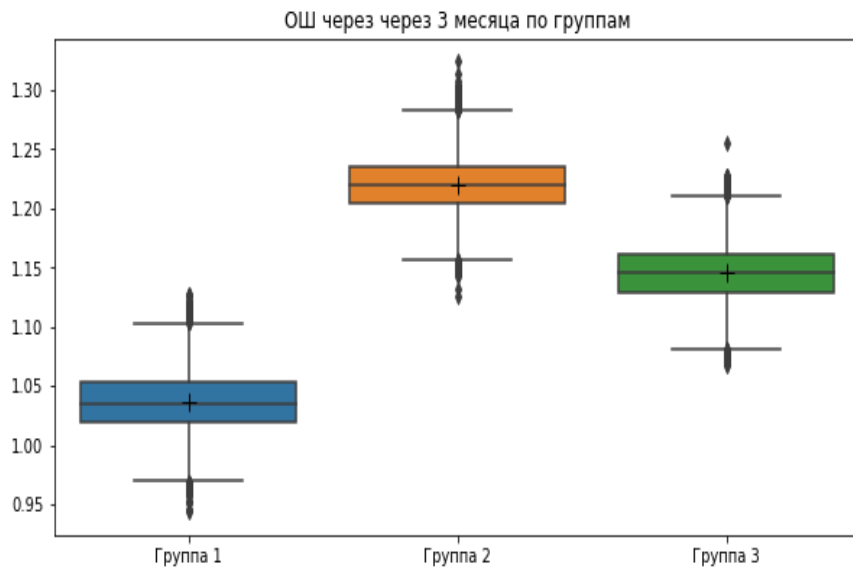


Рисунок 17 – Отношение шансов сохранения эффективности терапии БВ через 3 месяца после лечения (ИТТ)

При оценке через 180 дней различия достигли максимума: эффективность двухэтапной терапии клиндамицином с молочной кислотой составила 74,2% (95% ДИ: 74,16–74,24%), деквалиния хлоридом с молочной кислотой – 69,7% (95% ДИ: 69,66–69,74%), тогда как при монотерапии молочной кислотой – 52,9% (95% ДИ: 52,87–52,93%), а клиндамицином – 40,0% (95% ДИ: 39,97–40,03%) ($p < 0,001$) (Рисунок 18).

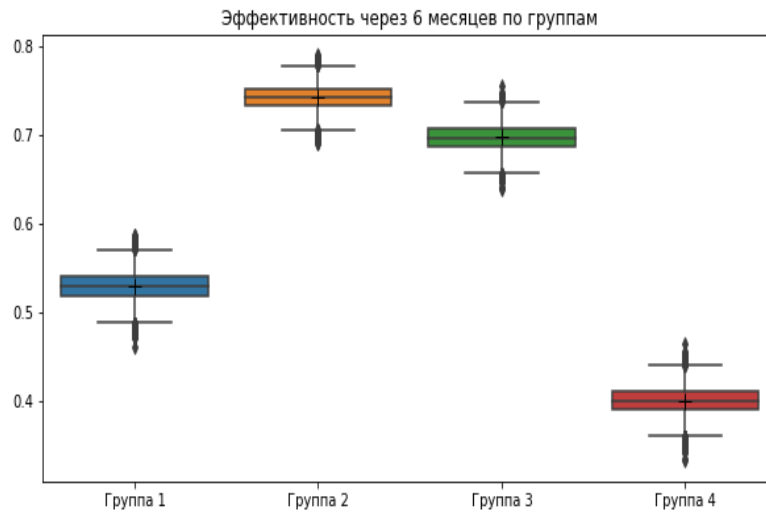


Рисунок 18 – Эффективность терапии БВ через 6 месяцев после лечения (бутстреп-анализ, ИТТ)

Отношение шансов отсутствия рецидива через 180 дней в рамках ИТТ составило 1,86 (95% ДИ: 1,859–1,861) для схемы «клиндамицин + молочная кислота», 1,75 (95% ДИ: 1,749–1,751) для «деквалиния хлорид + молочная кислота» и 1,33 (95% ДИ: 1,329–1,331) для монотерапии молочной кислотой по сравнению с монотерапией клиндамицином ($p < 0,001$) (Рисунок 19).

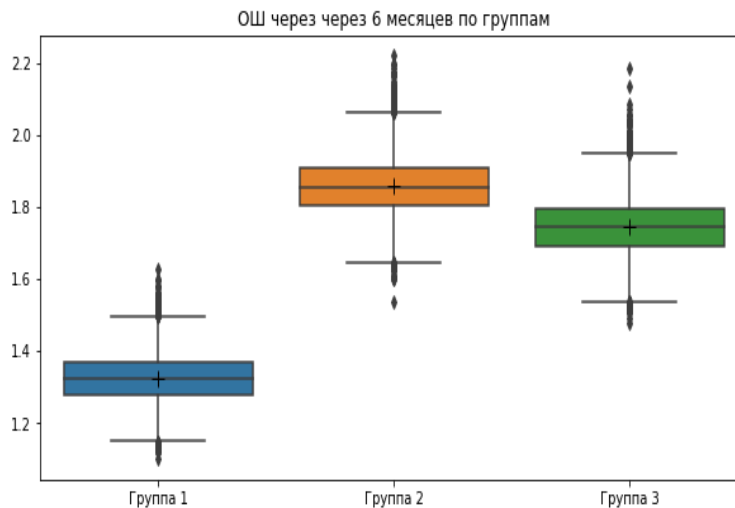


Рисунок 19 – Отношение шансов сохранения эффективности терапии БВ через 6 месяцев после лечения (ИТТ)

Анализ по доступным случаям (АСА) был применен для оценки эффективности через 6 месяцев наблюдения. Этот метод был выбран в связи с

отсутствием части пациенток на контрольном визите, что привело к их исключению из анализа по протоколу (PP). АСА позволяет оценить результат именно среди завершивших наблюдение пациенток, что дает наиболее реалистичную оценку долгосрочной эффективности терапии.

Результаты АСА-анализа через 6 месяцев подтвердили устойчивое преимущество двухэтапных схем. Доля пациенток, соответствующих критерию эффективности, составила 82,1% (95% ДИ: 82,08–82,12%) во второй группе, 74,2% (95% ДИ: 74,16–74,24%) – в третьей, 58,1% (95% ДИ: 58,07–58,13%) – в первой и 46,2% (95% ДИ: 46,17–46,23%) – в четвертой группе. Преимущество двухэтапных терапевтических схем над монотерапевтическими подходами было статистически значимым ($p < 0,001$) (Рисунок 20).

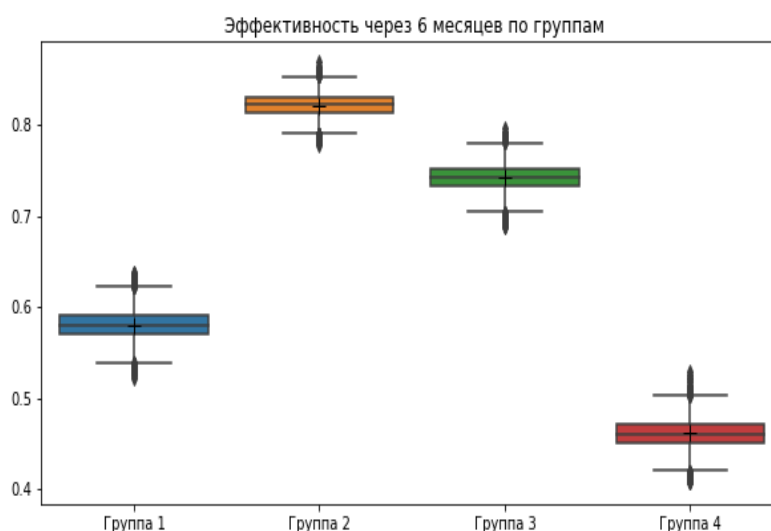


Рисунок 20 – Эффективность терапии БВ через 6 месяцев после лечения (АСА, бутстреп-анализ)

Отношение шансов отсутствия рецидива БВ через 6 месяцев в рамках АСА составило 1,78 (95% ДИ: 1,781–1,782) для комбинации клиндамицина с молочной кислотой, 1,61 (95% ДИ: 1,609–1,611) для схемы деквалиния хлорида с молочной кислотой и 1,26 (95% ДИ: 1,258–1,260) для монотерапии молочной кислотой по сравнению с монотерапией клиндамицином. Все три терапевтические схемы показали статистически значимо более высокую эффективность по сравнению с монотерапией клиндамицином ($p < 0,001$) (Рисунок 21).

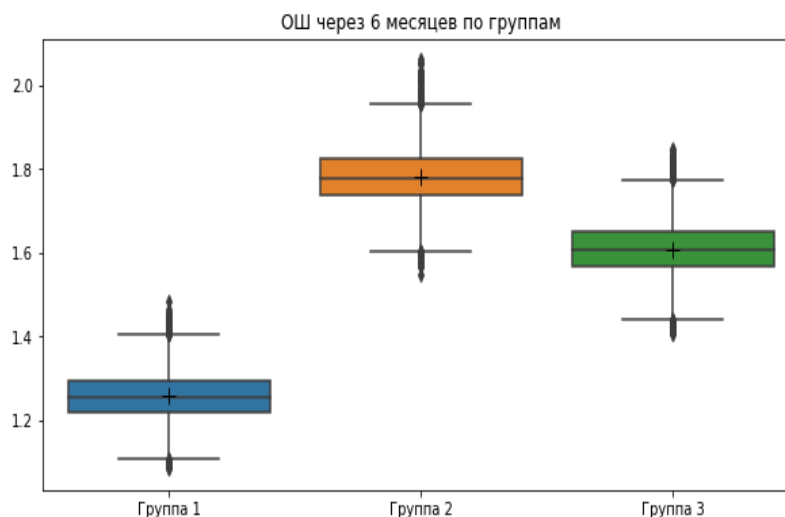


Рисунок 21 – Отношение шансов сохранения эффективности терапии БВ через 6 месяцев после лечения (АСА)

3.5 Анализ особенностей образа жизни пациенток после лечения бактериального вагиноза

В ходе исследования методом анкетирования 116 пациенток с клиническим излечением бактериального вагиноза проанализирована потенциальная взаимосвязь рецидивов заболевания с применявшимися методами контрацепции, особенностями гигиенического поведения и индивидуальными привычками. Наиболее сильная связь была выявлена при оценке способов предохранения от беременности.

Среди 87 женщин (75%), применявших барьерную контрацепцию (презервативы), отмечено лишь 2 случая рецидива (2,3%), оба в 4-й группе (17 пациенток). Полученные результаты демонстрируют снижение частоты рецидивов в 3 раза относительно ожидаемых значений ($p=0,003$). Максимальный защитный эффект презервативов зафиксирован в группе, получавшей терапию молочной кислотой, где частота рецидивов оказалась вдвое ниже прогнозируемого уровня ($p=0,002$).

В группе из 26 пациенток (22,4%), использовавших прерванный половой акт, выявлено 6 рецидивов (23,1%), что в 3,3 раза превышает ожидаемые показатели ($p=0,001$). Распределение рецидивов по группам: 1-я группа – 2 случая из 3

пациенток, 2-я группа – 1 из 7, 3-я группа – 2 из 7, 4-я группа – 1 из 9. Особый интерес представляет подгруппа из 15 женщин (12,9%), применявших исключительно препараты молочной кислоты, в которой зарегистрировано 4 рецидива (33,3%) – в 10 раз выше ожидаемого уровня ($p=0,002$). При этом среди 2 пациенток, использовавших комбинированные оральные контрацептивы (1 женщина во 2-й группе) и внутриматочные спирали (1 женщина в 3-й группе), рецидивы отсутствовали ($p=1$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота рецидивов бактериального вагиноза в зависимости от метода контрацепции

Метод контрацепции	Число пациенток, n (%)	Число пациенток с рецидивом БВ, n (%)	Распределение по группам (рецидивы/всего)	р-значение
Барьерная	87	2 (2,3%)	Группа 1: 0/26 Группа 2: 0/22 Группа 3: 0/22 Группа 4: 2/17	0,003
Прерванный половой акт	26	6 (23,1%)	Группа 1: 2/3 Группа 2: 1/7 Группа 3: 2/7 Группа 4: 1/9	0,001
КОК	1	0 (0%)	Группа 2: 0/1	1,0
ВМС	1	0 (0%)	Группа 3: 0/1	1,0

Оценка гигиенических практик показала отсутствие статистически значимой связи между использованием гигиенических прокладок вне менструации (12 женщин, 10,3%) и рецидивами (1 случай в 3-й группе, 8,3%; $p=0,378$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота использования гигиенических прокладок в межменструальный период после лечения

Группа	Использовали прокладки, n (%)	Не использовали прокладки, n (%)	р-значение
1	1 (3,4%)	28 (96,6%)	0,378
2	4 (13,3%)	26 (86,7%)	
3	5 (16,1%)	26 (83,9%)	
4	2 (7,7%)	24 (92,3%)	

Аналогичные данные получены при анализе применения специализированных гелей для интимной гигиены (14 женщин, 12,1%) – 1 рецидив во 2-й группе (7,1%; $p=0,443$).

Следует отметить, что ни одна из пациенток не использовала вагинальный душ ($p=1,000$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Применение средств интимной гигиены (мыло, специализированные гели) в исследуемых группах

Группа	Использовали средства интимной гигиены, n (%)	Не использовали средства интимной гигиены, n (%)	p-значение
1	2 (6,9%)	27 (93,1%)	0,443
2	6 (20%)	24 (80,0%)	
3	3 (9,3%)	28 (90,3%)	
4	3 (11,5%)	23 (88,5%)	

Смена полового партнера после лечения отмечена у 2 пациенток (1,7%) – по 1 случаю в 1-й (3,4%) и 2-й (3,3%) группах, без последующих рецидивов ($p=0,579$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота смены полового партнера в исследуемых группах

Группа	Использовали средства интимной гигиены, n (%)	Не использовали средства интимной гигиены, n (%)	p-значение
1	1 (3,4%)	28 (96,6%)	0,579
2	1 (3,3%)	29 (96,7%)	
3	0 (0,0%)	31 (100,0%)	
4	0 (0,0%)	26 (100,0%)	

Применение антибактериальных препаратов в период после лечения БВ зафиксирован у 6 женщин (5,2%): 3 случая во 2-й группе (10,0%), 2 – в 3-й (6,5%), 1 – в 4-й (3,8%). Единственный рецидив в данной подгруппе произошел во 2-й группе (16,7%), однако статистической значимости не установлено ($p=0,361$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика применения антибиотиков в исследуемых группах после лечения

Группа	Применяли антибиотики, n (%)	Не применяли антибиотики, n (%)	p-значение
1	0 (0,0%)	29 (100,0%)	0,361
2	3 (10,0%)	27 (90,0%)	
3	2 (6,5%)	29 (93,5%)	
4	1 (3,8%)	25 (96,2%)	

Следует отметить, что во всех исследуемых группах не отмечено ни одного случая применения вагинального душа. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($\chi^2 = 0,0$; $p = 1,000$).

Таким образом, проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между группами по всем изученным поведенческим и гигиеническим характеристикам ($p > 0,05$), при этом обращает на себя внимание выраженная вариабельность показателей, связанных с гигиеническими практикам

3.6 Сравнительный анализ частоты и характера нежелательных явлений

Оценка зафиксированных побочных реакций показала следующие особенности переносимости лечения (Рисунок 22). В первой группе после завершения курса терапии не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений. Во второй группе через пять дней после начала применения молочной кислоты был зафиксирован один случай (3,2%) незначительного раздражения слизистой влагалища с легким жжением (Grade 1 по СТСАЕ v5.0), не потребовавший коррекции схемы терапии. В третьей группе также на пятый день терапии был отмечен один случай (3%) умеренного жжения (Grade 2 по СТСАЕ v5.0), который привел к самостоятельному прекращению лечения пациенткой. После отмены препарата симптомы полностью исчезли без дополнительного медицинского вмешательства. Данный эпизод был классифицирован как Grade 2, поскольку дискомфорт оказался достаточно выраженным, чтобы повлиять на приверженность лечению, хотя и не потребовал дополнительной терапии. В четвертой группе зафиксирован один случай (3,3%) слабовыраженного жжения, аналогичный

случаю во второй группе. Все нежелательные явления имели временный характер и не сопровождались системными реакциями, что подтверждает благоприятный профиль безопасности применяемых методов лечения.

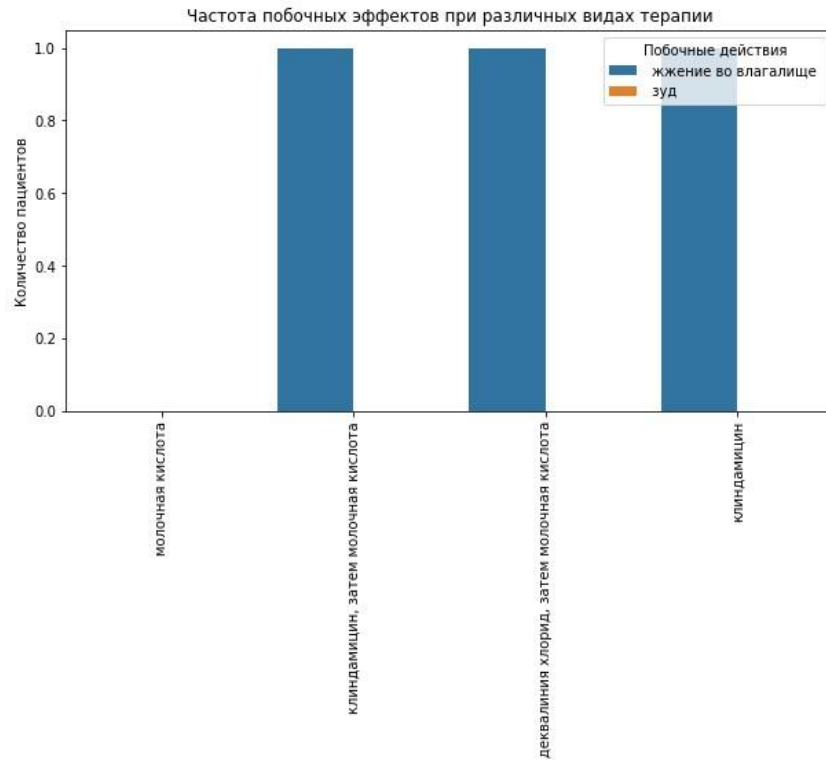


Рисунок 22 – Частота побочных эффектов в исследуемых группах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный взгляд на патогенез бактериального вагиноза претерпел изменения: от представления о простом дисбиозе к признанию его сложным полимикробным синдромом. Его отличительной чертой является формирование плотной полимикробной биопленки, прочно прикрепленной к поверхности вагинального эпителия [31].

В составе этих структурных сообществ, где ключевую роль играют *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и виды *Prevotella*, наблюдается не только синергетическое усиление вирулентности, но и значительное повышение резистентности к антимикробным препаратам [34]. Именно эта биопленкообусловленная устойчивость, наряду с классическими механизмами антимикробной резистентности (AMP) – а именно рибосомальное метилирование (гены *erm*) для клиндамицина и ферментативная инактивация (гены *rim*) для 5-нитроимидазолов – составляет патогенетическую основу высокой частоты рецидивов БВ [39, 115].

В настоящем исследовании анализировалась эффективность терапевтических подходов, направленных на прямое подавление патогенов и последующее восстановление вагинальной экосистемы. Актуальность такого подхода определяется его потенциалом в преодолении устойчивости микроорганизмов, связанной с формированием биопленок.

Обоснование выбора интравагинального клиндамицина в настоящем исследовании основано на совокупности микробиологических данных о резистентности возбудителей и принципов клинической фармакологии. Преимущество данного подхода подтверждается результатами исследований *in vitro*, демонстрирующих сохранение высокой чувствительности к клиндамицину (76% штаммов) ключевого патогена *Gardnerella vaginalis* на фоне выраженной резистентности к метронидазолу (68%) [115].

Более того, исследование Li T. и соавт. показало, что минимальная концентрация, уничтожающая биопленку (MBEC – Minimum Biofilm Eradication

Concentration) клиндамицина в отношении *G. vaginalis* была существенно ниже, чем у метронидазола ($28.4 \pm 6.50 \mu\text{g/mL}$ против $>128 \mu\text{g/mL}$), что указывает на его потенциально большую эффективность против биопленко-ассоциированных форм данного патогена [40].

Патогенетической основой выбора служит активность клиндамицина в отношении ассоциации *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, формирующейся в виде биопленки и способствующей резистентности к метронидазолу. Практическая значимость режима обусловлена минимальной продолжительностью курса (3 дня), обеспечивающей высокий комплаенс, что соответствует современным критериям эффективной терапии [22].

Ключевым преимуществом интравагинальной терапии является создание высоких локальных концентраций антимикробного средства в очаге инфекции, что подтверждается обнаружением клиндамицина в вагинальном секрете в течение нескольких дней после окончания лечения [160].

При этом данный подход характеризуется минимальным системным воздействием, что и обуславливает его лучшую переносимость по сравнению с пероральным метронидазолом, для которого характерны системные нежелательные явления, такие как тошнота и извращение вкуса [155].

Указанные свойства определяют соответствие клиндамицина требованиям двухэтапной стратегии, рекомендованной International Union against Sexually Transmitted Infections и Российским обществом акушеров-гинекологов, где препарат применяется на этапе антимикробной эрадикации перед восстановлением вагинального микробиоценоза [22].

В настоящем исследовании применение короткого 3-дневного курса интравагинального клиндамицина позволило достичь клинического излечения 86,7% через 14 дней после завершения терапии [2]. Эти данные согласуются с исследованием Raavonen J. и соавт., где сравнивались 3-дневная схема интравагинального клиндамицина (100 мг) и 7-дневный курс перорального метронидазола (500 мг дважды в сутки). Была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность режимов: излечение достигнуто у 68,1% пациенток в

группе клиндамицина и у 66,7% – в группе метронидазола ($p = 0,810$), что свидетельствует о том, что короткий курс локальной терапии не уступает по эффективности системному лечению [155]. При этом в группе метронидазола достоверно чаще отмечались системные нежелательные явления, такие как тошнота и извращение вкуса, тогда как применение клиндамицина характеризовалось лучшей переносимостью.

Результаты нашего исследования не только подтверждают выводы Raavonen и соавт. об эффективности короткого курса, но и превосходят их по показателю через 14 дней (86,7% против 68,1%). Существенным отличием является продолжительность наблюдения: если в указанной работе оценка проводилась на 7–12 сутки, то в нашем исследовании эффективность монотерапии клиндамицином сохранялась на уровне 63,17% даже через 6 месяцев, что свидетельствует об устойчивости достигнутого эффекта, несмотря на ожидаемое снижение показателя в отдаленном периоде.

Важным направлением оптимизации терапии бактериального вагиноза является сравнение эффективности различных лекарственных форм клиндамицина. В исследовании Sobel J.D. и соавт. проводилось прямое сопоставление 3-дневного курса вагинальных суппозиториев клиндамицина (100 мг) и стандартного 7-дневного курса 2% вагинального крема. На 35-й день наблюдения клиническое излечение (разрешение 3 из 3 критериев Амсея) было достигнуто у 59,7% пациенток в группе суппозиториев и у 61,2% в группе крема ($p=0,778$). Установлено, что короткий курс не уступает стандартному и может быть предпочтительным благодаря повышению приверженности лечению [77]. Полученный в нашем исследовании показатель эффективности через 14 дней (86,7%) превышает аналогичные данные, представленные Sobel и соавт. Однако наиболее значимое преимущество нашей терапевтической стратегии проявилось при использовании двухэтапного подхода (клиндамицин с последующей коррекцией молочной кислотой), который продемонстрировал эффективность 96,8% через 14 дней и 88,44% через 6 месяцев. Это позволяет предположить, что этап восстановления физиологического pH и микробиоты с помощью молочной

кислоты является критически важным для закрепления положительного эффекта антибактериальной терапии и предотвращения отдаленных рецидивов, которые, вероятно, обусловили снижение эффективности к 35-му дню в исследовании Sobel и соавт.

На исход терапии, помимо эффективности эрадикации патогенов, значимое влияние оказывают переносимость лечения и приверженность пациенток, которые во многом зависят от удобства лекарственной формы и продолжительности курса. В исследовании Broumas A.G. и соавт. анализировались предпочтения пациенток относительно использования вагинальных суппозиториях с клиндамицином при их назначении коротким 3-дневным курсом. Среди 96 опрошенных женщин, ранее удовлетворенных своей терапией, 52% выразили предпочтение суппозиториям клиндамицина, тогда как 47% выбрали вагинальный гель метронидазола. При этом 54% респонденток отметили, что выбрали бы суппозиторий для возможного будущего применения, против 44%, предпочитавших гель. Ключевым преимуществом геля была признана простота использования, тогда как суппозитории оценили, как более гигиеничные. Наиболее значимым фактором, повлиявшим на выбор, стал короткий 3-дневный курс терапии суппозиторием. Именно этот фактор пациентки назвали основной причиной, повышающей вероятность завершения полного курса лечения. Примечательно, что после ознакомления с детальным описанием профиля суппозитория около 75% респонденток, изначально выбравших гель, изменили предпочтение в пользу суппозиториев. Таким образом, подавляющее большинство опрошенных пациенток (86,5%) отдали предпочтение трехдневной схеме терапии клиндамицином в форме суппозитория, что указывает на перспективность использования данной лекарственной формы для улучшения комплаентности в лечении бактериального вагиноза [55].

Результаты нашей работы свидетельствуют о высокой и пролонгированной эффективности краткосрочного курса интравагинального клиндамицина. Достигнутый терапевтический эффект отличался устойчивостью: отсутствие признаков БВ сохранялось у 88,5% пациенток по итогам трехмесячного

наблюдения и у 63,17% женщин через шесть месяцев после завершения лечения. Эти данные коррелируют с выводами Broumas и соавт. о высокой субъективной приемлемости и потенциальном улучшении приверженности данной терапевтической схеме.

Монотерапия интравагинальным клиндамицином в форме суппозиторий по 100 мг в течение 3 дней показала высокую эффективность, составившую 86,7% через 14 дней после завершения лечения. Этот показатель не только сопоставим с результатами стандартных более длительных схем, но и подтверждает клиническую целесообразность короткого курса. Столь высокие показатели эффективности, продемонстрированные в реальной клинической практике, позволяют сделать вывод о высокой приверженности пациенток, что согласуется с данными опроса, полученными Broumas и соавт.

Эффективность монотерапии клиндамицином продемонстрировала устойчивость: через 3 месяца показатель составил 88,5% (частота рецидива – 11,5%), а через 6 месяцев – 63,17%. Это указывает на то, что короткий курс способен обеспечивать не только быстрый клинический эффект, но и достаточно длительную ремиссию.

Профиль безопасности 3-дневного курса клиндамицина оказался благоприятным: нежелательные явления в виде легкого жжения были зафиксированы лишь у 3,3% пациенток, что коррелирует с данными о хорошей субъективной оценке препарата, отмеченной в исследовании Broumas и соавт.

Устойчивость клинического эффекта терапии напрямую зависит от состояния вагинального микробиома. Ключевую роль в функционировании этой динамической системы играет молочная кислота. Хотя вагинальный эпителий также продуцирует L-изомер, основным источником этого метаболита служат аутохтонные микроорганизмы, особенно лактобациллы [101]. Ключевое различие заключается в способности бактерий синтезировать оба оптических изомера – L- и D-форму. Это положение является основой для научно подтвержденной гипотезы о том, что именно лактобациллы, а не клетки хозяина, вносят основной вклад в создание вагинальной кислотности [122].

Согласно накопленным данным, именно D-изомер молочной кислоты обладает наиболее выраженными защитными свойствами. Помимо участия в общем подкислении среды до уровня pH ~3.5, D-изомер проявляет более высокую, чем L-форма, микробицидную и вирулицидную активность в отношении ряда патогенов, в том числе ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ), таких как ВИЧ, вирус простого герпеса 2-го типа и *Chlamydia trachomatis* [66, 121, 134, 156].

Кроме того, молочная кислота функционирует как сигнальная молекула, влияющая на иммунный ответ слизистой оболочки. Установлено, что повышенное соотношение L-изомера к D-изомеру положительно коррелирует с экспрессией индуктора матричных металлопротеиназ (EMMPRIN – Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer) и последующим уровнем протеолитического фермента MMP-8, что потенциально может влиять на целостность цервикального барьера и повышать восприимчивость к восходящим инфекциям [122].

Важным свойством молочной кислоты является ее способность разрушать патогенные биопленки, формируемые такими микроорганизмами, как *Gardnerella vaginalis* [111].

В исследовании *in vitro* были изучены ключевые свойства молочной кислоты, объясняющие ее клиническую эффективность. Установлено, что молочная кислота обладает прямой антимикробной активностью, селективно подавляя рост условно-патогенной флоры, включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, при этом ее эффективность статистически значимо превышает аналогичные показатели пробиотических препаратов. Наиболее значимым фармакодинамическим свойством является способность ингибировать процесс биопленкообразования – ключевого фактора персистенции и рецидивирования бактериального вагиноза. Одновременно молочная кислота создает оптимальные условия для восстановления аутохтонной лактофлоры, не оказывая на лактобациллы ингибирующего воздействия. Такой комплексный эффект, сочетающий прямое антимикробное действие с поддержкой нормоценоза, составляет патогенетическую основу для применения молочной кислоты как в

режиме монотерапии, так и в составе комбинированных схем лечения [6]. Современный подход к терапии вагинальных инфекций предполагает выбор средств, не оказывающих ингибирующего действия на аутохтонные лактобациллы [5]. Данный принцип приобретает особую важность для этапа восстановления нормоценоза. В отличие от ряда антисептиков и антибиотиков, препараты молочной кислоты не подавляют, а целенаправленно создают оптимальные условия (кислую среду) для роста собственных лактобактерий, что и объясняет статистически значимое увеличение их количества, зафиксированное в нашем исследовании во всех терапевтических группах.

Одним из подтверждений данной точки зрения являются результаты исследования Воеке и соавт., в котором было продемонстрировано, что применение молочной кислоты обеспечивает более низкие показатели клинического улучшения по сравнению с метронидазолом: через 14 дней терапии уровень излечения составил 49%, а через три месяца снизился до 38%. В том же исследовании пероральный метронидазол показал высокую эффективность через 14 дней лечения (83%), однако к третьему месяцу результат уменьшился до 78% [75]. Полученные в ходе настоящей работы результаты свидетельствуют о статистически значимом преимуществе монотерапии молочной кислотой в сравнении с клиндамицином. Уровень клинического излечения при ее применении составил 85,3% через 14 дней, увеличившись до 93,1% к 90-му дню наблюдения. Терапия клиндамицином, в свою очередь, продемонстрировала эффективность, сопоставимую с результатами стандартной терапии метронидазолом: 86,7% через 14 дней и 88,5% через 90 дней. Следует отметить, что в исследовании Воеке и соавт. применение молочной кислоты сопровождалось развитием нежелательных явлений, включая желудочно-кишечные расстройства (12%), вагинальные симптомы (9%) и цефалгию (3%), тогда как в нашем исследовании подобные побочные реакции отсутствовали. Использование метронидазола в исследовании Воеке и соавт. также ассоциировалось с побочными эффектами: диспепсические явления (7%), вагинальные симптомы (8%) и кандидозный вульвовагинит (13%), в

то время как в нашем исследовании терапия клиндамицином вызвала вагинальное жжение лишь у 3,3% пациенток.

Сопоставимые результаты были получены в исследовании Simoes J.A. и соавт., где сравнивалась эффективность геля ACIDFORM (5 г) и 10% метронидазола при интравагинальном введении в течение пяти дней. Через 7–12 дней после завершения лечения эффективность в группе ACIDFORM составила 23%, что было статистически значимо ниже показателей группы метронидазола (88%; $p < 0,001$). При оценке на 28–35-й день наблюдения частота рецидивов в группе ACIDFORM достигла 92% (12 из 13 случаев), тогда как в группе метронидазола этот показатель составил 47% (8 из 17) [27]. В нашем исследовании монотерапия молочной кислотой продемонстрировала значительно более высокую эффективность: 85,3% (29 из 34 пациенток) на 14-й день, с частотой рецидивов 6,9% (2 из 29) через 3 месяца. По данным Simoes и соавт., метронидазол через 7–12 дней обеспечил эффективность у 88% пациенток, что сопоставимо с результатами клиндамицина в нашем исследовании на 14-й день – 86,7% (26 из 30). Однако на 28–35-й день в группе метронидазола в исследовании Simoes и соавт. рецидив был зафиксирован у 47% женщин, тогда как в нашем исследовании при применении клиндамицина через 3 месяца этот показатель составил лишь 11,5% (3 из 26). Важно отметить, что прямое сопоставление отдаленных результатов затруднено из-за различий в сроках наблюдения. Что касается профиля безопасности, в исследовании Simoes и соавт. применение препарата ACIDFORM сопровождалось развитием жжения и зуда у 30,8% пациенток (4 из 13), тогда как в нашем исследовании монотерапия молочной кислотой не ассоциировалась с развитием нежелательных явлений. В группе метронидазола в исследовании Simoes и соавт. аналогичные побочные эффекты были зафиксированы у 5,9% женщин (1 из 17), тогда как на фоне применения клиндамицина в нашем исследовании жжение отмечалось лишь у 3,3% пациенток (1 из 30).

Результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования VITA, проведенного Ross и соавт., предоставляют важные аргументы в пользу терапевтической ценности молочной кислоты, даже несмотря на ее более скромные

показатели краткосрочной эффективности по сравнению с метронидазолом. Согласно полученным данным, через две недели после завершения терапии краткосрочная эффективность метронидазола была достоверно выше: купирование симптомов достигнуто у 70% пациенток против 47% в группе молочной кислоты (скорректированная разность рисков -23,2%; 95% ДИ: от -32,3 до -14,0). Более высокая частота микробиологического разрешения по данным микроскопии также отмечалась в группе антибиотика (77% против 42%). Указанные результаты, казалось бы, убедительно свидетельствуют в пользу превосходства стандартной антибактериальной терапии. Однако ключевым выводом работы VITA стало отсутствие устойчивости этого преимущества. При шестимесячном наблюдении частота рецидивов среди пациенток с первоначальным положительным ответом оказалась практически одинаковой в обеих группах: 71% на фоне приема метронидазола и 70% – при использовании молочной кислоты [120]. Это наглядно демонстрирует, что ни один из монотерапевтических подходов не обеспечивает длительного контроля над заболеванием, оставляя проблему рецидивирования нерешенной.

В нашем исследовании, где применялась иная методология, включавшая двухэтапные схемы, были получены значительно лучшие результаты. Монотерапия молочной кислотой продемонстрировала существенно более высокую краткосрочную эффективность (85,3% через 14 дней), чем в исследовании VITA. При этом монотерапия клиндамицином (86,7%) и, в особенности, двухэтапная терапия (клиндамицин с последующим применением молочной кислоты – 96,8%) характеризовались не только высокими показателями эффективности, но и значимым снижением частоты рецидивов в отдаленном периоде. Так, эффективность лечения, определяемая как отсутствие рецидива в течение 6 месяцев, в группе двухэтапной терапии клиндамицином и молочной кислотой составила 88,44%, а в группе деквалиния хлорида с молочной кислотой – 85,16%. Эти показатели для двухэтапных схем кардинально отличаются от чрезвычайно высокого уровня рецидивирования (70–71%), зафиксированного в исследовании VITA.

Важным аспектом является и профиль безопасности. В исследовании VITA терапия метронидазолом ассоциировалась с высокой частотой системных нежелательных явлений: тошнота (32%), дисгевзия (18%) и диарея (20%), тогда как в группе молочной кислоты их частота была значимо ниже (8%, 1% и 6% соответственно) [102]. Данная тенденция полностью согласуется с нашими наблюдениями, подтвердившими исключительную безопасность монотерапии молочной кислотой (отсутствие побочных эффектов) и низкую частоту нежелательных явлений на фоне применения клиндамицина (3,3%), что подчеркивает ключевое преимущество локальных неантибактериальных стратегий.

Обзор литературных данных демонстрирует наличие противоречивых данных в оценке сравнительной эффективности различных методов терапии бактериального вагиноза. В частности, в исследовании Andersch и соавт. были получены данные о схожей клинической эффективности лактатного геля и метронидазола: в обеих группах терапии у 100% пациенток было достигнуто не более двух признаков Амсея по итогам семидневного лечения [151].

В рамках нашего исследования аналогичные показатели клинического улучшения оказались несколько ниже: применение молочной кислоты обеспечило достижение ≤ 2 признаков Амсея у 85,3% (29 из 34) женщин, а терапия клиндамицином – у 86,7% через 14 дней. В группе лактатного геля ($n=32$) в исследовании Andersch и соавт. было отмечено статистически значимое сокращение количества анаэробных микроорганизмов $\geq 10^3$ КОЕ/чашку (с 71,9% до 6,5%, $p < 0,0001$), в то время как динамика для *Gardnerella vaginalis* $\geq 10^3$ КОЕ/чашку (с 53,1% до 35,5%) и лактобацилл $\geq 10^3$ КОЕ/чашку (с 46,9% до 25,8%) не достигла статистической значимости. Аналогичная картина наблюдалась в группе метронидазола ($n=22$): выраженное снижение количества анаэробов $\geq 10^3$ КОЕ/чашку (с 72,7% до 5,9%, $p < 0,0001$), при отсутствии значимых изменений в уровнях *Gardnerella* $\geq 10^3$ КОЕ/чашку (с 63,6% до 35,3%) и лактобацилл $\geq 10^3$ КОЕ/чашку (с 27,3% до 5,9%). Несмотря на это, оба подхода показали сопоставимую клиническую эффективность, подтвержденную исчезновением

симптоматики и отрицательным аминовым тестом, хотя у некоторой части пациенток сохранялись ключевые клетки и уровень pH влагалищной среды ≥ 5.0 . В нашем исследовании вновь была подтверждена ведущая роль дисбиотических нарушений в развитии бактериального вагиноза: у всех пациенток исходно регистрировалось высокое содержание *Gardnerella vaginalis* (в диапазоне 207,18-316,13 $\times 10^5$ в поле зрения) на фоне резко сниженных показателей лактобацилл (0,82-59,3 $\times 10^5$).

В отличие от результатов, представленных Andersch и соавт., в нашем исследовании было зафиксировано статистически достоверное снижение количества *Gardnerella vaginalis* во всех без исключения группах после завершения лечения (уровень значимости $p = 0,0025-7,24 \times 10^{-6}$). Помимо этого, была обнаружена значимая положительная динамика в увеличении количества лактобацилл ($p = 0,001-1,79 \times 10^{-6}$), тогда как в исследовании Andersch и соавт. существенных изменений в этом показателе отмечено не было.

В другом исследовании Andersch и соавт. была проанализирована эффективность интермиттирующего режима применения лактатного геля (pH 3,8) у пациенток, страдающих рецидивирующим бактериальным вагинозом. После трехмесячного профилактического курса, предполагавшего использование геля три дня ежемесячно, отсутствие клинических симптомов заболевания было зафиксировано лишь у 28,5% женщин. В группе плацебо значимых улучшений состояния пациенток отмечено не было. Важно подчеркнуть, что 47,6% женщин в группе плацебо и 19,0% в группе лактатного геля были вынуждены прекратить участие в испытании в связи с сохранением симптоматики. При этом терапия лактатным гелем не вызвала каких-либо нежелательных побочных реакций [30]. В нашем исследовании монотерапия препаратом молочной кислоты продемонстрировала существенно более высокую эффективность, составившую 94,1%, на фоне сопоставимого профиля безопасности. Полученные результаты подтверждают выводы Andersch и соавт. об отсутствии побочных эффектов при применении средств на основе молочной кислоты.

В исследовании Десена и соавт. была выполнена сравнительная оценка эффективности различных терапевтических схем, включая монотерапию молочной кислотой (Lactacyd), метронидазолом и их комбинацию. Результаты микробиологического посева продемонстрировали сопоставимые исходные количественные показатели лактобактерий: $4,2 \pm 2,66$, $3,8 \pm 3,16$ и $3,4 \pm 2,90 \log_{10}$ КОЕ/мл соответственно. На 14-й день наблюдения в группах, получавших молочную кислоту ($p = 0,0002$) и комбинированное лечение ($p = 0,0002$) было зафиксировано статистически значимое увеличение количества лактобацилл по сравнению с группой монотерапии метронидазолом [112]. В нашем исследовании, с применением метода микроскопии окрашенных мазков по Граму, была обнаружена сходная положительная динамика. Исходные значения варьировали в диапазоне от $0,82 \pm 0,85$ до $59,3 \pm 83,28 \times 10^5$ в поле зрения. После завершения лечения во всех группах было выявлено статистически значимое увеличение количества лактобактерий ($p < 0,01$), при этом максимальная эффективность наблюдалась в группе монотерапии молочной кислотой ($291,79 \pm 151,18$) и группе монотерапии клиндамицином ($230,70 \pm 146,98$). Полученные данные обоих исследований согласуются в констатации выраженной тенденции к увеличению количества лактобактерий на фоне проводимого лечения, несмотря на применение различных методик оценки. В исследовании Десена и соавт. было отмечено достоверное снижение pH вагинальной среды с исходных значений 5,11 (группа Lactacyd), 5,38 (группа метронидазола) и 5,23 (комбинированная группа) до значений 4,94, 4,79 и 4,64 соответственно на 14-й день наблюдения ($p < 0,001$), без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). В нашем исследовании также наблюдалось снижение показателей pH с исходных 5,11-5,38 до значений 4,4-4,5 после лечения, что подтверждает сопоставимую эффективность примененных терапевтических режимов в аспекте нормализации кислотности влагалищной среды. Согласно данным, представленным Десена и соавт., в группе терапии молочной кислотой лишь 1,7% пациенток сообщили об усилении творожистых выделений, в то время как в группе метронидазола 10% женщин отмечали нежелательные явления, включая эпигастральные боли и головокружение. В

нашем исследовании также выявлен низкий уровень нежелательных явлений. Среди них отмечались жжение (3,0-3,3%) в различных группах и единичный случай кандидозного вульвовагинита (3,1%), зафиксированный только в группе, получавшей двухэтапную терапию деквалиния хлоридом и молочной кислотой. При оценке отдаленных исходов Десена и соавт. зафиксировали следующие показатели частоты рецидивов на 56-е сутки наблюдения: 3,6% в группе комбинированной терапии, 6,7% в группе монотерапии молочной кислотой и 14,3% в группе метронидазола. Схожая тенденция наблюдалась и в нашем исследовании при трехмесячном контроле: наименьшая частота рецидивов отмечалась в группе, получавшей двухэтапную терапию клиндамицином с последующим применением молочной кислоты (3,3%), тогда как при монотерапии клиндамицином этот показатель был существенно выше и составлял 11,5%.

В исследовании Fredstorp и соавт. была показана эффективность олигомерной молочной кислоты пролонгированного действия (OMLA) в форме вагинальных пессариев. Согласно их данным, клиническое улучшение, определяемое соответствием двум и менее критериям Амсея, регистрировалось у 71% пациенток после однократного и у 80% после двукратного еженедельного применения в течение первой недели терапии, тогда как в контрольной группе без лечения аналогичный результат отмечался лишь у 10% женщин. Однако применение OMLA было сопряжено с развитием нежелательных явлений: вагинальный зуд наблюдался у 13,5% и 17,1% пациенток при однократном и двукратном применении соответственно, также часть женщин в каждой группе сообщала о жжении и раздражении слизистой. Кроме того, было зафиксировано 2 случая кандидозного вульвовагинита среди всех получавших терапию [26]. В нашем исследовании молочная кислота продемонстрировала более высокую эффективность, достигшую 85,3% через 14 дней после терапии, при этом нежелательные реакции отсутствовали. Данное обстоятельство является клинически значимым, поскольку местное раздражение и кандидозный вульвовагинит ассоциированы со снижением приверженности пациенток лечению. Вероятной причиной различий в переносимости может служить пролонгированное

высвобождение OMLA из пессариев, обуславливающее более длительный контакт со слизистой оболочкой влагалища и, как следствие, повышающее риск локальных реакций.

В исследовании Tidbury и соавт. проводилось сравнение эффективности интравагинального геля на основе молочной кислоты (Gynofyt) и перорального метронидазола у 32 женщин с БВ. При оценке на 3-й неделе метронидазол показал 100% эффективность по критериям Амсея, что было статистически значимо выше показателя в группе молочной кислоты (60%; $p=0,020$). Однако при использовании в качестве критерия излечения шкалы Ньюджента ($NS<7$) различия нивелировались: 62,5% в группе молочной кислоты против 100% в группе метронидазола, но без статистической значимости. При комбинации оценки по Ньюдженту с наличием ключевых клеток преимущество метронидазола вновь становилось значимым ($p=0,024$) [76].

В нашем исследовании монотерапия молочной кислотой обеспечила клиническое излечение у 85,3% женщин, что существенно превышает результат, зафиксированный Tidbury и соавт. (60%). Более того, схемы, включавшие последовательное применение клиндамицина с молочной кислотой или деквалиния хлорида с молочной кислотой, продемонстрировали максимальную эффективность – 96,8% и 96,9% соответственно, что сопоставимо с действием метронидазола в исследовании Tidbury и соавт. на ранних сроках. Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании монотерапия клиндамицином также показала высокую эффективность (86,7%), не уступая метронидазолу.

В отдаленном периоде (через 6 месяцев), по данным Tidbury и соавт., кумулятивная частота рецидивов в группе молочной кислоты составила 37,5% против 14,3% в группе метронидазола ($p=0,569$). В нашем исследовании при анализе через 6 месяцев была выявлена принципиально иная динамика. Ключевое преимущество двухэтапной терапии стало очевидным: в группе с клиндамицином и молочной кислотой результат сохранился на уровне 88,44%, в группе деквалиния хлорида с молочной кислотой – 85,16%. Применение только молочной кислоты обеспечило эффективность в 75,03%, что превышало результат монотерапии

клиндамицином (63,17%). Эти данные контрастируют с высокими показателями рецидивов, отмеченными Tidbury и соавт., и свидетельствуют о значительно более высокой долговременной результативности как монотерапии молочной кислотой, так и, в особенности, двухэтапных схем.

Согласно данным Tidbury и соавт., терапия пероральным метронидазолом сопровождалась нежелательными явлениями у 35,7% (5 из 14) пациенток. Профиль побочных эффектов включал тошноту (14,3%), головную боль (7,1%), изменение вкуса (дисгевзию) (7,1%) и зуд (7,1%). При этом в группе интравагинального геля на основе молочной кислоты (Gynofyt) не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных реакций (0%). В нашем исследовании профиль безопасности монотерапии молочной кислотой был столь же благоприятным: в этой группе также не отмечено никаких побочных эффектов (0%). Это находится в полном соответствии с результатами, полученными Tidbury и соавт., и вновь подчеркивает высокий профиль безопасности топических препаратов на основе молочной кислоты. В отношении терапевтических схем, включающих антимикробные препараты, в настоящем исследовании также была отмечена низкая частота побочных реакций. Локальное жжение слабой степени выраженности, не ставшее причиной прекращения терапии, наблюдалось у 3,3% пациенток, получавших монотерапию клиндамицином, и у 3,2% женщин в группе последовательного применения клиндамицина и молочной кислоты. В группе, получавшей комбинацию деквалиния хлорида с молочной кислотой, жжение было зафиксировано у 3,0% женщин; помимо этого, в данной группе имел место один случай развития кандидозного вульвовагинита (3,1%).

В Российской Федерации зарегистрированы вагинальные суппозитории, содержащие 100 мг молочной кислоты. Их применение соответствует принципу двухэтапной терапии бактериального вагиноза, при которой после этапа антимикробного воздействия необходим активный восстановительный этап, направленный на нормализацию физиологического гомеостаза влагалищной экосистемы [4, 14]. Механизм действия молочной кислоты основан на ее способности не только быстро нормализовать pH влагалищной среды до

физиологических значений (3,8-4,5), но и разрушать патогенные биопленки, что является ключевым фактором для предотвращения рецидивов [21]. Это делает ее применение физиологически обоснованной альтернативой или важным дополнением к стандартной антибактериальной терапии.

Клиническая эффективность данного препарата при бактериальном вагинозе была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном Кира Е.Ф. и соавт., в котором проводилось прямое сравнение четырех схем терапии БВ: монотерапии молочной кислотой, монотерапии аскорбиновой кислотой, комбинированного применения молочной кислоты и хлоргексидина, а также использования вагинальных суппозиториев с клиндамицином. Согласно представленным данным, общая доля случаев выздоровления и улучшения состояния, оцененная самими пациентками, в группе, получавшей только молочную кислоту, достигла 93,9% как на 14-е, так и на 44-е сутки наблюдения. Сопоставимо высокий результат был отмечен для схемы, сочетающей молочную кислоту и хлоргексидин, – 96,4% и 96,5% на аналогичных контрольных визитах. Согласно полученным результатам, общая доля выздоровления и улучшения в группе монотерапии молочной кислотой составила 93,9% как на 14-е, так и на 44-е сутки наблюдения. Схожая высокая эффективность была продемонстрирована для комбинации молочной кислоты и хлоргексидина – 96,4% и 96,5% на тех же контрольных визитах. В то же время, результативность стандартной терапии клиндамицином оказалась достоверно ниже – 62,9% на 14-й день и 59,2% на 44-й день ($p < 0,01$). На основании этих данных авторы делают вывод о высокой эффективности и безопасности препаратов на основе молочной кислоты, которые не только сопоставимы, но и превосходят по эффективности стандартное лечение клиндамицином [19].

Результаты, полученные в нашем исследовании, в целом согласуются с выводами Кира Е.Ф. и соавт., демонстрируя высокий терапевтический потенциал схем, включающих молочную кислоту. В нашем исследовании монотерапия молочной кислотой также показала высокую эффективность, составившую 85,3% через 14 дней и 93,1% через 3 месяца, что, хотя и несколько ниже показателей на

14-й день в исследовании Кира и соавт. демонстрирует сопоставимую отдаленную эффективность и положительную динамику со временем. Наиболее высокие показатели результативности в проведенном исследовании, что согласуется с выводами Кира и соавт., были отмечены при использовании двухэтапных терапевтических режимов. Последовательное назначение клиндамицина с последующим приемом молочной кислоты обеспечило эффективность на уровне 96,8% через 14 дней и 96,7% через 3 месяца. Схема, включающая деквалиния хлорид с последующей коррекцией молочной кислотой, показала результаты 96,9% через 14 дней и 93,5% через 3 месяца. Эти данные практически идентичны результатам группы, применявшей комбинацию молочной кислоты и хлоргексидина в работе Кира Е.Ф. и соавт. (96,4-96,5), что подчеркивает воспроизводимость и надежность высокой эффективности двухэтапных подходов, сочетающих антимикробный компонент (хлоргексидин или клиндамицин/деквалиния хлорид) с последующим восстановлением рН и микробиоценоза молочной кислотой.

Существенное расхождение между исследованиями наблюдается в оценке эффективности монотерапии клиндамицином в форме суппозиторий. Если в исследовании Кира и соавт. его эффективность была признана низкой (59,2-62,9%), то в нашем исследовании монотерапия клиндамицином показала значительно более высокие результаты: 86,7% через 14 дней и 88,5% через 3 месяца. Одним из значимых различий является то, что в нашем исследовании применялась 3-дневная схема интравагинального клиндамицина, в то время как в исследовании Кира Е.Ф. использовался 7-дневный курс. Укороченный курс, вероятно, обеспечил лучшую приверженность пациенток лечению, что и отразилось на более высокой клинической эффективности.

Что касается профиля безопасности, данные обоих исследований также согласуются, подтверждая хорошую переносимость препаратов молочной кислоты. Кира Е.Ф. и соавт. отметили, что наиболее высокая частота нежелательных явлений (23,1%) была ассоциирована с применением аскорбиновой кислоты, в то время как в группе суппозиторий с клиндамицином побочные

эффекты встречались в 14,8% случаев [19]. В нашем исследовании общая частота нежелательных явлений была значимо ниже. Важно отметить, что в группе монотерапии молочной кислотой в нашем исследовании, как и в исследовании Кира и соав., не было зафиксировано ни одного случая побочных эффектов. Легкое жжение отмечалось с низкой частотой в группах, содержащих антимикробный компонент (3,0-3,3%), а случай кандидозного вульвовагинита был выявлен лишь в одной группе двухэтапной терапии (3,1%).

Дополнительные данные, подтверждающие эффективность молочной кислоты, были получены в рандомизированном открытом плацебо-контролируемом исследовании Кира Е.Ф. и соавт., в котором оценивалась эффективность и безопасность монотерапии БВ с помощью вагинальных суппозиториях, содержащих 100 мг молочной кислоты. Дизайн исследования предусматривал, что пациентки основной группы (n=64) получали 10-дневный курс терапии молочной до кислоты, в то время как в контрольной группе (n=52) использовалось плацебо на основе полиэтиленоксида. Результаты исследования Кира Е.Ф. и соавт. продемонстрировали высокую эффективность монотерапии молочной кислотой. Проведенный Кира Е.Ф. и соавт. анализ показал достоверную положительную динамику по всем основным диагностическим критериям Амсея. Так, уровень рН влагалища снизился с исходных 6,84 до 4,28 через 2-3 дня после лечения и сохранился на уровне 4,34 через 30 дней ($p < 0,001$). В группе плацебо достоверного изменения рН не произошло (с 6,88 до 6,08; $p > 0,05$). Положительный аминовый тест, исходно выявлявшийся у 95,3% пациенток, полностью нивелировался сразу после лечения (0%) и был зарегистрирован лишь у 3,13% женщин через месяц. Частота обнаружения ключевых клеток также значительно снизилась: со 100% до 7,81% и 10,94% на контрольных визитах ($p < 0,001$). В группе плацебо значимой динамики по этим показателям отмечено не было. Важным аспектом является профиль безопасности: применение суппозиториях с молочной кислотой не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями или побочными реакциями. На основании полученных данных авторы пришли к

выводу, что монотерапия молочной кислотой представляет собой эффективную и безопасную альтернативу антибиотикотерапии [8].

Результаты нашего исследования в целом согласуются с выводами Кира Е.Ф. и соавт., подтверждая высокую эффективность монотерапии молочной кислотой, однако нами были выявлены некоторые количественные различия в динамике показателей. В нашем исследовании в группе монотерапии молочной кислотой (группа 1, n=34) также было зафиксировано достоверное улучшение всех клинико-лабораторных маркеров. Мы наблюдали сопоставимую позитивную динамику рН: исходный уровень $5,4 \pm 0,1$ снизился до физиологических значений $4,5 \pm 0,1$ через 14 дней и сохранялся на уровне $4,4 \pm 0,1$ через 3 месяца ($p < 0,001$). В контексте аминного теста наши данные показали, что через 14 дней терапии положительный результат сохранялся у 14,7% пациенток, а через 3 месяца – у 6,9%. Что касается ключевых клеток, то их частота обнаружения снизилась с 29,4% до 2,9% через 14 дней и до 0% через 3 месяца.

Клиническая эффективность, определяемая как разрешение симптомов и нормализация ключевых показателей, в нашем исследовании составила 85,3% через 14 дней, что несколько ниже, чем практически полное устранение симптоматики, описанное Кира Е.Ф. и соавт. сразу после лечения. Однако в отдаленном периоде (через 3 месяца) наши результаты продемонстрировали высокую стабильность эффекта с эффективностью 93,1%, что коррелирует с долгосрочными данными Кира Е.Ф. и соавт.

Общим и ключевым выводом обоих исследований является благоприятный профиль безопасности монотерапии молочной кислотой. В нашем исследовании, как и в исследовании Кира Е.Ф. и соавт., в группе монотерапии не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений, что подчеркивает преимущество данного подхода для пациенток с непереносимостью антибактериальных средств или при опасениях, связанных с риском развития антимикробной резистентности.

Полученные в настоящем исследовании выводы о принципиальном превосходстве терапевтического подхода, основанного на последовательной

эрадикации патогенов и активном восстановлении нормоценоза, находят убедительное концептуальное подтверждение в работах отечественных исследователей. Проведенный сравнительный анализ позволяет выявить закономерность, не зависящую от выбора конкретного антимикробного агента: стратегия, сочетающая эти два этапа, обеспечивает качественно иной результат благодаря синергии достигаемых эффектов.

Ключевое сходство заключается в четкой демонстрации ограничений монотерапии. В исследовании Летяевой О.И. и соавт. изолированное применение метронидазола позволило достичь первоначальной эффективности 94,4%, однако устойчивый контроль над заболеванием обеспечить не удалось – рецидивы отмечались уже в течение первого месяца, а их кумулятивная частота к 24 месяцам достигла 44,4% [9]. Совершенно аналогичная динамика наблюдалась и в нашем исследовании при использовании клиндамицина: высокий показатель эффективности на 14-й день (86,7%) закономерно снижался к 6-му месяцу наблюдения до 63,17%. Эта повторяемость результатов указывает на общий патофизиологический механизм неудачи – неспособность изолированного антимикробного воздействия создать условия для устойчивого восстановления аутохтонного лактобациллярного биотопа, что оставляет экологическую нишу для реколонизации патогенами.

Дальнейшее развитие данной концепции представлено в исследовании Доброхотовой Ю.Э. и соавт., в котором было продемонстрировано принципиальное преимущество двухэтапного подхода над монотерапией антибиотиком [18]. Через 6 месяцев наблюдения абсолютный нормоценоз сохранялся у 82,7% пациенток, получавших комплексный препарат (лактобактерии + иммуномодулятор), и у 80% пациенток, применявших *Lactobacillus casei rhamnosus*, по сравнению с 56,7% в группе монотерапии метронидазолом. Частота рецидивов в группе контроля составила 26,9%, тогда как в группах двухэтапной терапии этот показатель был достоверно ниже: 17,2% и 20% соответственно. Эти данные убедительно подтверждают необходимость восстановительного этапа для достижения устойчивого клинко-микробиологического результата, что

полностью согласуется с нашими выводами, где двухэтапные схемы с молочной кислотой обеспечивали эффективность 96,8–96,9% в ближайшем периоде и значительно снижали частоту рецидивов в отдаленном.

Особый интерес представляет сравнение методик проведения восстановительного этапа. Если в данных работах в основном использовался подход введения экзогенных пробиотических штаммов, то в нашем исследовании применялась стратегия создания оптимальной пребиотической среды с помощью молочной кислоты. Сравнительные данные, полученные в другом исследовании Доброхотовой Ю.Э. и соавт., показывают, что оба подхода обладают терапевтическим потенциалом, но по-разному влияют на структуру микробиоты [20]. Так, применение *Lactobacillus acidophilus* после клиндамицина привело к наиболее выраженному приросту *L. crispatus* (до 85,18%), однако сопровождалось парадоксальным увеличением доли *L. iners*, ассоциированного с риском рецидивов. В то же время применение комплекса молочной кислоты и гликогена способствовало не только росту *L. crispatus* (до 46,15%), но и снижению *L. iners* с одновременным приростом *L. gasseri*, что указывает на более сбалансированное воздействие на экосистему. Этот контраст подчеркивает уникальность нашего подхода: молочная кислота, будучи естественным метаболитом лактобацилл, не только снижает pH, но и селективно подавляет патогены, способствует деструкции биопленок и создает условия для восстановления аутохтонной, а не экзогенной микрофлоры, что потенциально повышает устойчивость достигнутого эффекта.

Важным методологическим аспектом является возможность совмещения этапов терапии. В многоцентровом исследовании под руководством Манухина И.Б. и соавт. было показано, что одновременное применение клиндамицина и пробиотика не уступает по эффективности классическому последовательному назначению, что позволило сократить общую продолжительность курса с 21 до 14 дней без потери результативности [12]. Этот вывод имеет прямое практическое значение для повышения комплаентности, что также согласуется с нашей логикой выбора коротких (3-6 дней) курсов антимикробного этапа. В нашем исследовании эффективность короткого 3-дневного курса клиндамицина (86,7%) оказалась

сопоставима с более длительными схемами, представленными в литературе, а его комбинация с 10-дневным курсом молочной кислоты не увеличивала общую длительность лечения чрезмерно, сохраняя баланс между эффективностью и удобством для пациентки.

Таким образом, проведенное сравнение не только подтверждает общую состоятельность концепции двухэтапной терапии БВ, но и позволяет позиционировать наш подход как ее дальнейшее развитие. В отличие от исследований, использующих экзогенные пробиотики, наша схема делает акцент на активацию эндогенных механизмов восстановления микробиоценоза через применение молочной кислоты. Полученные нами более высокие показатели отдаленной эффективности (88,44% ремиссии через 6 месяцев при схеме «клиндамицин + молочная кислота») и минимальная частота нежелательных явлений свидетельствуют о клинической перспективности и безопасности данного патогенетически обоснованного направления.

Настоящее исследование, посвященное оценке долгосрочной эффективности, логично дополняет эту совокупность данных и вносит в дискуссию новый, важный аргумент. Применение на втором этапе препарата молочной кислоты после клиндамицина обеспечило уровень клинического излечения 88,44% через 6 месяцев наблюдения, что является одним из самых высоких показателей, описанных в литературе для отдаленного периода. Это позволяет предположить, что ключевым фактором долгосрочной ремиссии может быть не столько прямое введение живых культур (что сопряжено с вопросами о колонизационной способности и возможном изменении профиля аутохтонной флоры), сколько создание и поддержание оптимального уровня кислотности (рН) для естественного восстановления аутохтонной микрофлоры. Такой подход, основанный на коррекции микросреды влагалища, представляется патогенетически обоснованным и обеспечивающим высокую воспроизводимость результата, что согласуется с фундаментальной концепцией управления экосистемой как основой устойчивого нормоценоза.

Таким образом, наши результаты не только подтверждают общую эффективность двухэтапного подхода, но и выделяют схему «короткий курс клиндамицина + молочная кислота» как оптимальную с точки зрения баланса эффективности (96,8% в ближайшем и 88,44% в отдаленном периоде), безопасности, удобства применения и патогенетической обоснованности.

В условиях роста антимикробной резистентности и ограниченной эффективности стандартных терапевтических схем в отношении полимикробных биопленок, актуальным представляется поиск альтернативных препаратов, обладающих принципиально иными механизмами действия. В качестве такой альтернативы в настоящем исследовании был выбран местный антисептик деквалиния хлорид [11].

Деквалиния хлорид, относящийся к классу четвертичных аммониевых соединений, обладает широким спектром антимикробной активности в отношении основных возбудителей бактериального вагиноза. Многочисленные данные подтверждают его эффективность против планктонных форм *Gardnerella spp.*, других ассоциированных с БВ анаэробных бактерий, а также грибов рода *Candida* [37, 153].

Ключевым для терапии БВ является способность ДХ разрушать бактериальные биопленки. Проведенное *in vitro* исследование показывает, что ДХ значительно снижает как биомассу, так и метаболическую активность биопленок, сформированных штаммами *Gardnerella spp.*, выделенными от пациенток с БВ. Визуализация с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) подтверждает деструкцию архитектоники биопленки под действием ДХ [67].

Значительным преимуществом ДХ является поливалентный механизм антимикробного действия, который сводит к минимуму риск развития резистентности при сохранении высокой эффективности. Его воздействие реализуется через синергию трех ключевых процессов: дестабилизацию цитоплазматической мембраны с последующей потерей ее барьерной функции, денатурацию белков и сопутствующее ингибирование рибосом, а также инактивацию нуклеиновых кислот путем их преципитации [153].

В отличие от антибиотиков узкого спектра, нацеленных на специфические молекулярные мишени (например, клиндамицин, ингибирующий синтез белка путем связывания с пептидил-трансферазным центром рибосомы) [164], множественные механизмы ДХ создают для микроорганизмов непреодолимый барьер, что значительно снижает вероятность селекции резистентных штаммов [153].

Обоснованием включения ДХ в число исследуемых препаратов послужили данные, подтверждающие его сопоставимую эффективность с антибиотиками первой линии при благоприятном профиле переносимости. Это согласуется с результатами рандомизированного двойного слепого исследования Raba G. и соавт., где клиническая эффективность ДХ на 7–11-й день терапии была сопоставима с пероральным метронидазолом (92,8% и 93,2% соответственно), при этом переносимость местной терапии оказалась существенно выше [78].

Дополнительным подтверждением послужили результаты недавнего систематического обзора и мета-анализа Eскел F. и соавт., который включил три РКИ и показал, что ДХ не уступает клиндамицину и повидон-йоду по частоте излечения БВ (объединенное ОШ 1,01; 95% ДИ: 0,59–1,73). Важным преимуществом ДХ, отмеченным в анализируемых исследованиях, явилась тенденция к меньшей частоте развития кандидозного вульвовагинита на фоне терапии по сравнению с антибактериальными средствами (2,5% для ДХ против 7,7% для клиндамицина, $p=0,06$), что позволяет минимизировать риск ятрогенного кандидоза [68].

Высокая клиническая эффективность и переносимость ДХ в терапии БВ подтверждаются результатами отечественных исследований. В работе Хурасевой А.Б. и соавт. была проведена прямая сравнительная оценка 6-дневного курса вагинальных таблеток ДХ (10 мг в сутки) и 7-дневного курса интравагинального клиндамицина. Показано, что оба режима обеспечили сопоставимую высокую клиническую эффективность и полную нормализацию рН влагалищной среды (до 3,8–4,5) непосредственно после лечения у 100% пациенток в обеих группах [24]. Через 1 месяц нормальный рН сохранялся у 91,89% в группе ДХ и у 94,44% в

группе клиндамицина. Полученные данные согласуются с нашими результатами, где монотерапия ДХ также продемонстрировала высокую эффективность в сочетании с благоприятным профилем безопасности. Однако, как и в нашем исследовании, где монотерапия (клиндамицином или молочной кислотой) показала более низкую отдаленную эффективность по сравнению с комбинированными схемами, акцент в современных работах смещается на необходимость двухэтапного подхода. В исследовании Хурасевой и соавт. через 3 месяца после монотерапии нормальный рН сохранялся лишь у 81,08% пациенток в группе ДХ и у 86,11% – в группе клиндамицина, что указывает на постепенное снижение эффективности монотерапии с течением времени

Важные данные, подтверждающие высокую клиническую значимость двухэтапного подхода и эффективность ДХ при лечении бактериального вагиноза, представлены в масштабном сравнительном исследовании Малова И.О. и соавт. В рамках исследования проводилось сравнение монотерапии стандартными препаратами (пероральный метронидазол, интравагинальный клиндамицин) и ДХ, а также оценивалась эффективность двухэтапной терапии с последующим восстановительным этапом. Результаты этого исследования полностью коррелируют с выводами нашей работы. Авторы показали, что хотя ДХ, клиндамицин и метронидазол обладают сопоставимой эффективностью в достижении первоначального клинического улучшения, принципиальное отличие выявляется в отдаленном периоде. Так, в исследовании Малова И.О. и соавт. через два месяца после монотерапии нормализация рН влагалища сохранялась лишь у 25% пациенток, а частота рецидивов составляла 25% [10]. Эти данные перекликаются с нашими результатами, где монотерапия клиндамицином продемонстрировала наименьшую эффективность через 6 месяцев (63,17%).

Ключевой вывод, совпадающий с нашим, заключается в превосходстве двухэтапного подхода. В исследовании Малова И.О. и соавт. применение двухэтапной схемы с ДХ и последующим восстановлением микробиоты привело к нормализации рН у 83,3% пациенток и снижению частоты рецидивов до 6,9%. Это напрямую согласуется с нашими данными, где комбинированная схема ДХ с

молочной кислотой показала высокую эффективность (96,9% через 14 дней и 85,16% через 6 месяцев), значительно превосходя результаты монотерапии. Оба исследования подчеркивают, что этап, направленный на восстановление физиологического рН и аутохтонной лактофлоры (будь то с помощью молочной кислоты, как в нашем исследовании, или комбинации лактобактерий с эстриолом), является критически важным для обеспечения пролонгированной ремиссии.

Современные данные, однако, указывают на то, что даже успешная эрадикация биопленки и коррекция вагинального микробиоценоза у женщины могут оказаться недостаточными для долгосрочного контроля над заболеванием, если не устранен внешний резервуар инфекции. Согласно современным представлениям, половой путь передачи БВ-ассоциированных бактерий и возможность реинфекции от партнера могут рассматриваться в качестве одного из значимых факторов, поддерживающих высокую частоту рецидивов [53].

Вопрос о целесообразности рутинной терапии половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом остается дискуссионным в современной гинекологической практике. Систематический обзор Аmaya-Guio и соавт., обобщивший данные семи рандомизированных исследований с участием 1026 женщин, не выявил статистически значимых различий в частоте рецидивов БВ у пациенток, чьи партнеры получали антибактериальную терапию, по сравнению с группой плацебо. Относительный риск рецидива в первые четыре недели после лечения составил 1,28 (95% ДИ 0,68–2,43), а после четвертой недели – 1,00 (95% ДИ 0,67–1,52), что свидетельствует об отсутствии профилактического эффекта. При этом в группе, где партнеры получали антибиотики, была зафиксирована более высокая частота нежелательных явлений (ОР 2,55; 95% ДИ 1,55–4,18) [36]. Эти выводы полностью согласуются с результатами нашего исследования, в котором высокие показатели клинической эффективности (85,3–96,8% через 14 дней) и низкая частота рецидивов (3,3–11,5% через 3 месяца) были достигнуты без привлечения половых партнеров к лечению. Такие результаты подтверждают, что успешное ведение пациенток со спорадическим БВ возможно без рутинного назначения терапии партнерам.

Отказ от рутинного лечения половых партнеров при бактериальном вагинозе находит дополнительное обоснование в результатах исследований, подтверждающих аутохтонное развитие дисбиоза у женщин без сексуального опыта. В исследовании Yen и соавт. показано, что распространенность БВ среди девушек, не живущих половой жизнью, достигала 18%, что, хотя и уступало показателю у сексуально активных (28%), однозначно свидетельствовало о возможности аутохтонного формирования дисбиоза [50]. Vump и соавт. выявили БВ у 13% подростков, при этом средний возраст пациенток без полового опыта не отличался от такового у сексуально активных ($15,5 \pm 1,1$ года против $15,9 \pm 1,0$ года) [56]. Кроме того, проспективное исследование Hickey и соавт. установило, что *Gardnerella vaginalis* входит в состав нормальной вагинальной микробиоты у 35,5% девочек препубертатного возраста (10–12 лет), что исключает возможность трактовать передачу данного микроорганизма исключительно как половой путь [159]. Полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования, в котором высокие показатели клинического излечения были достигнуты без воздействия на микробиом партнера, что подчеркивает многокомпонентность патогенеза БВ.

Проводимые в настоящее время исследования расширяют представления о данной проблеме. Так, пилотная работа Plummer и соавт. продемонстрировала, что комбинированная терапия (пероральный метронидазол + интравагинальный клиндамицин) лишь временно снижает бактериальную нагрузку БВ-ассоциированных микроорганизмов на коже полового члена, не предотвращая реколонизацию к 28-му дню наблюдения [28].

В рандомизированном исследовании Schwebke и соавт. терапия половых партнеров метронидазолом не привела к статистически значимому снижению рецидивов БВ в общей популяции [152]. Однако последующий анализ показал, что приверженность лечению была ассоциирована со снижением риска рецидива (скорректированный ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,99) исключительно в группе метронидазола, но не плацебо. Таким образом, положительный эффект от

приверженности лечению наблюдался только на фоне приема антибактериального препарата мужчинами.

Наиболее убедительные результаты получены в исследовании Vodstrcil и соавт.: комбинированная терапия партнеров (метронидазол + клиндамицин) снизила частоту рецидивов у женщин с 63% до 35% через 12 недель, однако сопровождалась значительной частотой нежелательных явлений у мужчин (тошнота – 17%, головная боль – 13%) [109]. В контексте полученных нами данных, демонстрирующих высокую эффективность двухэтапных схем без привлечения партнеров к лечению, ключевым представляется не эрадикация патогена у партнера, а восстановление аутохтонной микрофлоры влагалища. Указанный принцип является основополагающим для двухэтапного подхода, сочетающего короткий курс клиндамицина с последующей коррекцией молочной кислотой, что позволяет достичь стойкого клинического и микробиологического эффекта без необходимости назначения системной терапии партнерам.

Оптимизация терапевтических схем, соответствующая принципам рациональной антибиотикотерапии, позволяет минимизировать необоснованное применение антимикробных препаратов. Вместе с тем, наряду с разработкой новых подходов, достижение устойчивого контроля над бактериальным вагинозом невозможно без коррекции управляемых факторов риска, что обусловлено полиэтиологической природой заболевания: к их числу относятся высокая сексуальная активность, наличие нескольких половых партнеров, а также регулярные незащищенные половые контакты [137].

К другим факторам, способствующим развитию бактериального вагиноза, относится применение медьсодержащих внутриматочных спиралей и практика спринцевания. В противоположность этому, использование гормональной контрацепции и барьерных методов (презервативов) демонстрирует обратную зависимость с заболеванием [30].

Особый интерес представляет связь БВ с психосоциальным стрессом: исследования подтверждают, что повышенный уровень стресса ассоциируется с увеличением как распространенности, так и частоты новых случаев этого

состояния. Предполагаемый механизм этой взаимосвязи заключается в стресс-индуцированных нарушениях функционирования иммунной системы [145].

Курение рассматривается в качестве одного из управляемых факторов, инициирующих развитие и рецидивирование бактериального вагиноза. Дисбиотическое влияние табакокурения на гомеостаз вагинальной экосистемы находит подтверждение в данных современных молекулярно-биологических исследований.

Сравнительный анализ, проведенный Brotman и соавт., выявил статистически значимую связь между табакокурением и нарушением состава вагинального микробиоценоза. У курящих женщин микробиота, характеризующаяся резким снижением доли лактобацилл (состояние CST-IV), встречалась в 3,3 раза чаще, чем у некурящих (50% против 15%). Указанные изменения были ассоциированы с характерными для бактериального вагиноза биохимическими сдвигами, в частности, со стойким повышением pH вагинальной среды и увеличением баллов по шкале Ньюджента [42].

Патогенетическое влияние никотина реализуется через систему прямых и опосредованных механизмов. Согласно исследованию Westhoff и соавт., курение ассоциировано со снижением уровня эстрадиола в середине менструального цикла и в лютеиновую фазу у женщин репродуктивного возраста [126]. Параллельно отмечается прямое токсическое воздействие компонентов табачного дыма на нормоценоз. Экспериментальные данные Pavlova и соавт. демонстрируют, что бензо[а]пирендиолэпоксид (BPDE), обнаруживаемый в вагинальном секрете курящих женщин, индуцирует профаги лактобацилл, что потенциально приводит к их лизису [123].

Метаболомный профиль вагинальной среды у курящих женщин отражает глубокие функциональные расстройства. Исследование Nelson и соавт. подтвердило наличие компонентов табачного дыма в вагинальной среде, о чем свидетельствует достоверное увеличение концентраций никотина и его основного метаболита – котинина. Наиболее выраженные метаболические нарушения были характерны для курящих женщин с *Lactobacillus*-дефицитным профилем (CST-IV):

в их вагинальном секрете регистрировалось значительное накопление биогенных аминов (агматина, кадаверина, путресцина) на фоне снижения уровня бактерицидного лактата. Формирующийся порочный круг дисбиоза заключается в следующем: в реакциях декарбоксилирования амины связывают ионы водорода, что способствует защелачиванию среды; это, в свою очередь, создает оптимальные условия для жизнедеятельности анаэробных бактерий и дополнительно угнетает рост защитной лактофлоры [62].

Полученные в ходе исследования данные находятся в полном соответствии с приведенными литературными источниками. Результаты анализа демонстрируют статистически подтвержденное угнетающее воздействие табакокурения на структуру вагинального микробиоценоза. У пациенток с бактериальным вагинозом, имеющих привычку к курению, исходное содержание лактобацилл было достоверно снижено по сравнению с некурящими ($p < 0,001$). Так, в группе курящих женщин средние значения составили $0,125 \pm 0,182 \times 10^5$ в поле зрения, что на 80% ниже ожидаемого уровня. В отличие от них, у некурящих пациенток был зафиксирован показатель $20,875 \pm 24,957 \times 10^5$ в поле зрения, превышающий ожидаемый норматив на 11%. Статистическая достоверность выявленных межгрупповых различий была установлена с помощью непараметрических критериев: Манна-Уитни ($U = 373,000$; $p < 0,001$) и Краскела-Уоллиса ($H = 16,765$; $p < 0,001$). Кроме того, с помощью критерия χ^2 обнаружена значимая связь между фактом курения и снижением численности лактобактерий ($\chi^2 = 17,87$; $p < 0,001$; $df = 1$).

Вклад поведенческих факторов, в частности применения контрацептивных средств, в развитие бактериального вагиноза остается предметом активного научного исследования. Результаты, полученные в настоящей работе, которые свидетельствуют о существенном снижении частоты рецидивов на фоне применения барьерной контрацепции, находят убедительное подтверждение в данных других авторов.

В проспективном когортном исследовании Yotebieng M. и соавт. было установлено, что регулярное применение презервативов статистически значимо

уменьшало вероятность развития первичного эпизода бактериального вагиноза за полугодовой период наблюдения (скорректированный показатель распространенности, $PR = 0,62$; 95% ДИ: 0,30-0,94). Однако у женщин, у которых заболевание уже было диагностировано на старте исследования, использование барьерной контрацепции не приводило к снижению частоты повторных эпизодов. Авторы делают вывод, что презервативы служат эффективным средством первичной профилактики бактериального вагиноза, но не влияют на предотвращение его рецидивов [74].

Общий протективный эффект был подтвержден в мета-анализе, выполненном Fethers К.А. и соавт., где регулярное использование презервативов ассоциировалось со снижением риска развития бактериального вагиноза ($OR = 0,8$; 95% ДИ: 0,8–0,9). Предлагаемые механизмы защиты включают не только предотвращение передачи условно-патогенных микроорганизмов, но и минимизацию воздействия семенной жидкости на вагинальную экосистему. Щелочной рН спермы способен нарушать стабильность микробиоценоза, подавляя рост лактобацилл и создавая благоприятные условия для размножения анаэробных бактерий [137].

В крупном проспективном исследовании Hutchinson и соавт. также была установлена защитная роль постоянного использования барьерной контрацепции. Авторы продемонстрировали, что применение презервативов при каждом половом акте значимо снижало риск развития бактериального вагиноза (скорректированное ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,35–0,88) по сравнению с отсутствием такой практики. Протективный эффект оказался еще более выраженным при исключении из анализа женщин с промежуточным состоянием микрофлоры и при сравнении группы с бактериальным вагинозом исключительно с группой нормоценоза (ОШ = 0,37; 95% ДИ: 0,20–0,70). Важно, что защитное действие распространялось и на ключевые микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, в частности на анаэробные грамотрицательные палочки (ОШ = 0,58; 95% ДИ: 0,36–0,94) [98]. Следовательно, использование барьерной контрацепции может быть

эффективным не только для предотвращения первичного возникновения БВ, но и для снижения частоты рецидивов путем нормализации микробиоты.

Результаты настоящего исследования убедительно демонстрируют, что защитный эффект барьерной контрацепции распространяется не только на первичную профилактику, но и на предотвращение рецидивов БВ после успешной терапии. Протективная роль презервативов была статистически значимой: среди 87 женщин (75%), их применявших, за период наблюдения зафиксировано лишь 2 случая рецидива (2,3%). Этот показатель в три раза ниже ожидаемых значений ($p=0,003$). Примечательно, что оба случая в данной подгруппе отмечены исключительно среди пациенток, получавших монотерапию клиндамицином (4-я группа). В то же время среди пациенток, получавших двухэтапные схемы лечения с последующей коррекцией молочной кислотой (1-3 группы), рецидивов у пользовательниц барьерной контрацепции зарегистрировано не было. Наибольший протективный эффект выявлен в группе монотерапии молочной кислотой, где наблюдаемая частота рецидивов оказалась вдвое ниже прогнозируемого уровня ($p=0,002$). Полученные данные позволяют предположить наличие синергического эффекта между терапией, направленной на восстановление нормоценоза, и барьерной контрацепцией в поддержании длительной ремиссии.

В противоположность этому, прерванный половой акт как форма незащищенного контакта оказался значимым фактором риска рецидивирования. В группе из 26 пациенток (22,4%), практиковавших ППА, зафиксировано 6 рецидивов (23,1%), что в 3,3 раза превысило ожидаемые показатели ($p=0,001$). Объяснением данной корреляции служит комплекс факторов: отсутствие физического барьера для потенциальной трансмиссии микроорганизмов и прямое воздействие семенной жидкости. Последняя, обладая щелочным рН, способствует снижению кислотности влагалищной среды, создавая тем самым благоприятные условия для роста анаэробных бактерий и нарушения восстановленного микробиоценоза. Эти выводы перекликаются с результатами исследования Hutchinson K.B. и соавт., которые выявили четкую зависимость между отсутствием барьерной защиты и повышенным риском как первичной манифестации, так и

рецидивов БВ, отметив, что максимальный риск ассоциирован с полным отказом от презервативов.

Результаты настоящего исследования согласуются с выводами современных зарубежных работ и подтверждают значимость барьерной контрацепции как ключевого управляемого фактора. Ее роль не ограничивается первичной профилактикой БВ, а распространяется на поддержание длительной ремиссии после достигнутого клинического излечения. В противоположность этому, прерванный половой акт ассоциируется с повышенной вероятностью повторных эпизодов заболевания, что позволяет рассматривать его в качестве значимого поведенческого предиктора неблагоприятного исхода. Таким образом, включение контрацептивного консультирования в комплексные схемы ведения пациенток с рецидивирующим БВ является клинически целесообразным.

Вопрос о потенциальном влиянии средств интимной гигиены, таких как ежедневные прокладки, на микробиоценоз влагалища остается предметом дискуссии в клинической практике. Широко бытует мнение о том, что постоянная окклюзия и создание влажной среды в области вульвы могут способствовать изменению температуры, рН и микрофлоры, потенциально повышая риск вульвовагинитов [135]. Однако современные научные данные, полученные в ходе контролируемых исследований, позволяют критически пересмотреть эту точку зрения.

Систематический обзор, проведенный Ana C. Pontes и соавт., который включил пять исследований, демонстрирует отсутствие значительного негативного влияния межменструального применения ежедневных прокладок на состояние вульвовагинальной области у здоровых женщин [29]. В четырех из пяти рассмотренных работ, участницами которых являлись женщины без рецидивирующих инфекций, не было зафиксировано клинически существенных изменений в микрофлоре, показателях рН или частоте раздражений при регулярном использовании гигиенических средств [85, 105, 124, 147]. В частности, проспективное исследование Farage M.A. и соавт. не выявило достоверных различий в составе вагинальной и лабиальной микрофлоры после шести месяцев

ежедневного применения прокладок по сравнению с контрольной группой [105]. Аналогичным образом, работа Giraldo P.C. и соавт., в которой применялись «дышащие» прокладки, не обнаружила увеличения частоты случаев бактериального вагиноза, кандидозного вульвовагинита или признаков раздражения через 75 дней наблюдения [147].

Стоит подчеркнуть, что единственное исследование, выявившее отрицательную корреляцию, проводилось среди пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, где использование прокладок было связано с повышенным риском новых эпизодов инфекции [131].

Авторы систематического обзора отмечают, что в подобных случаях применение гигиенических средств может быть не причиной, а следствием уже имеющейся проблемы, поскольку женщины с симптомами выделений чаще прибегают к прокладкам для обеспечения комфорта [29]. Это свидетельствует о том, что совокупность предрасполагающих факторов, таких как рецидивирующая инфекция, играет более важную роль, чем изолированное использование средств гигиены.

Результаты нашего исследования полностью согласуются с выводами о безопасности ежедневных прокладок для здоровых женщин. Проведенный нами анализ гигиенических привычек у 116 пациенток с достигнутым клиническим излечением БВ через 3 месяца после терапии не выявил статистически значимой связи между использованием гигиенических прокладок в межменструальный период и частотой рецидивов заболевания ($p > 0,05$). Доля женщин, использовавших прокладки, была сопоставима между группами (от 3.4% до 16.1%), и лишь у одной пациентки (в 3-й группе) на этом фоне был зарегистрирован рецидив, что не позволило установить причинно-следственную связь. Полученные нами данные, в совокупности с результатами ранее проведенных исследований, позволяют заключить, что рутинное межменструальное использование современных гигиенических прокладок не является независимым фактором риска рецидивирования бактериального вагиноза у женщин после успешной терапии

Таким образом, рекомендации по ограничению использования ежедневных прокладок с целью профилактики БВ должны быть пересмотрены в сторону большей индивидуализации. Такие рекомендации могут быть оправданы лишь для узкой группы пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, в то время как для большинства женщин это гигиеническое средство является безопасным.

Среди управляемых факторов, влияющих на повторное возникновение бактериального вагиноза, особое место наряду с табакокурением и характером половой жизни занимают гигиенические практики, что делает их предметом научного изучения.

Влияние агрессивных средств интимной гигиены на состояние вагинального микробиоценоза продолжает оставаться предметом научной дискуссии. Одна из работ, посвященных этому вопросу – исследование типа «случай–контроль», проведенное Rajamanoharan S. и соавт. [52], в котором была установлена связь между конкретными гигиеническими практиками и риском развития БВ.

Согласно результатам первичного анализа, использование пены для ванны в области вульвы было ассоциировано с увеличением вероятности БВ в 2,1 раза (OR = 2,1; 95% ДИ: 1,2–3,8). Применение спринцеваний, антисептиков или пены для ванны интравагинально повышало риск до 2,7 раз (OR = 2,7; 95% ДИ: 1,2–6,0). Однако после введения поправки на смешивающие факторы (включая этническую принадлежность и наличие БВ в анамнезе – самый значимый предиктор) статистическая значимость для пены для ванны и интравагинального применения средств снизилась. Скорректированные отношения рисков составили 1,5 (95% ДИ: 0,7–3,1) и 2,2 (95% ДИ: 0,8–5,7) соответственно.

В отличие от указанных практик, применение антисептиков для обработки вульвы сохранило статус независимого фактора риска, что подтверждается высоким и статистически значимым скорректированным отношением шансов – 4,3 (95% ДИ: 1,8–10,2). Устойчивость этой связи на фоне ослабления ассоциаций для других средств указывает на специфический патогенетический вклад именно антимикробных агентов в развитие дисбиоза. По-видимому, их компоненты, в

отличие от мягких моющих основ, обладают выраженной способностью подавлять нормальную микрофлору, создавая условия для колонизации условно-патогенными микроорганизмами.

Авторы, однако, подчеркивают, что дизайн «случай–контроль» не позволяет установить причинно-следственную связь. Выявленные ассоциации могут объясняться обратной зависимостью: женщины с уже существующими симптомами (в частности, патологическими выделениями) могли чаще прибегать к использованию гигиенических средств для их устранения.

Результаты нашего исследования, в котором анализировались отдаленные исходы после успешной терапии БВ, согласуются с ослабленной ассоциацией, выявленной в скорректированном анализе Rajamanoharan и соавт. В нашем случае применение специализированных гелей для интимной гигиены также не продемонстрировало статистически значимой связи с частотой рецидивов БВ через 3 месяца наблюдения. Это позволяет предположить, что современные мягкие моющие средства при правильном наружном применении не являются независимым фактором риска. Важным обстоятельством, позволившим исключить влияние наиболее агрессивного вмешательства, стало то, что ни одна из участниц нашего исследования не практиковала вагинальное спринцевание, в связи с чем его влияние на частоту рецидивов не оценивалось.

Таким образом, ключевым препятствием в лечении бактериального вагиноза, имеющего сложную природу, является полное уничтожение возбудителей, формирующих биопленки. Устойчивость этих патогенов к стандартным антибиотикам и объясняет высокую частоту рецидивов и невозможность достичь стойкой клинической ремиссии. Важным направлением научных исследований в современной гинекологии является разработка, оптимизация и научное обоснование принципов комбинированной терапии бактериального вагиноза, включающей как инактивацию возбудителей, так и восстановление нормальной микрофлоры, способствующей поддержанию длительной ремиссии.

ВЫВОДЫ

1. Последовательное применение интравагинального клиндамицина в суппозиториях в дозе 100 мг в течение 3 дней и молочной кислоты в форме вагинальных суппозиториях в дозе 100 мг в течение 10 дней является наиболее эффективной схемой лечения бактериального вагиноза, демонстрирующей максимальные результаты: 96,8% через 14 дней и 88,5% через 6 месяцев наблюдения.

2. Эффективность двухэтапных схем лечения достигла 96,8% для второй группы и 96,9% для третьей группы, что превышает результаты одноэтапного лечения (85,3% в первой группе и 86,7% в четвертой группе), благодаря комплексному воздействию, направленному на эрадикацию условно-патогенной микрофлоры и восстановление физиологического pH и нормоценоза влагалища.

3. Монотерапия молочной кислотой в виде вагинальных суппозиториях в дозе 100 мг в течение 10 дней отличается оптимальным профилем безопасности и полным отсутствием нежелательных явлений, в отличие от схем с антимикробными компонентами, при которых зафиксированы единичные случаи вагинального жжения (3,0–3,3%).

4. Схема лечения бактериального вагиноза на основе деквалиния хлорида с последующим назначением молочной кислоты (96,9% через 14 дней; 85,2% через 6 месяцев) продемонстрировала высокую эффективность, сравнимую с двухэтапной терапией клиндамицином и молочной кислотой (96,8% через 14 дней; 88,5% через 6 месяцев), что делает ее клинически значимой альтернативой.

5. Анализ поведенческих факторов выявил значимую связь между курением и снижением уровня лактобацилл ($p < 0,001$). Установлено, что применение барьерной контрацепции достоверно снижает риск рецидивов бактериального вагиноза (2,3%, $p = 0,003$) по сравнению с прерванным половым актом (23,1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста в качестве терапии первой линии рекомендуется двухэтапная схема, обеспечивающая максимальные показатели клинико-лабораторной эффективности (96,8%) и стойкой ремиссии (88,5% через 6 месяцев): клиндамицин по 1 суппозиторию в течение 3 дней с последующим переходом на молочную кислоту по 1 суппозиторию в течение 10 дней.

2. В качестве альтернативной двухэтапной схемы, в частности при непереносимости антибактериальных препаратов, рекомендуется комбинация деквалиния хлорида (по 1 суппозиторию в течение 6 дней) с последующей терапией молочной кислотой, которая демонстрирует сопоставимую с терапией клиндамицином и молочной кислотой краткосрочную эффективность (96,9%) и позволяет поддерживать ремиссию у 85,2% пациенток в течение 6 месяцев.

3. Для пациенток с локальными реакциями гиперчувствительности к противомикробным препаратам в качестве стартовой терапии показана монотерапия молочной кислотой (по 1 суппозиторию в течение 10 дней), которая характеризуется оптимальным профилем безопасности.

4. В комплексное ведение пациенток с бактериальным вагинозом целесообразно включать модификацию поведенческих факторов риска: рекомендацию регулярного использования барьерной контрацепции, что достоверно снижает частоту рецидивов (2,3% против 23,1%), а также информирование о выявленной ассоциации между курением и подавлением лактобацилл в вагинальном микробиоме ($p < 0,001$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БВ – бактериальный вагиноз

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМС – внутриматочная спираль

ДИ – доверительный интервал

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

КОЕ – колониеобразующие единицы

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБВ – рецидивирующий бактериальный вагиноз

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

АСА – анализ по доступным случаям (от англ. Available Case Analysis)

CST – тип сообщества вагинальной микробиоты (от англ. Community State Type)

СТСАЕ – общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений (от англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Cu-IUD – медьсодержащая внутриматочная спираль (от англ. Copper Intrauterine Device)

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ (от англ. Fluorescence In Situ Hybridization)

HSV-2 – вирус простого герпеса 2-го типа (от англ. Herpes Simplex Virus type 2)

IL – интерлейкин (от англ. Interleukin)

ИТТ – анализ по намерению лечить (от англ. Intention-to-treat)

НААТ – метод амплификации нуклеиновых кислот (от англ. Nucleic Acid Amplification Test)

PP – анализ по протоколу (от англ. Per Protocol)

pH – водородный показатель (кислотность среды)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтернативные стратегии лечения бактериального вагиноза, включающие использование молочной кислоты, как потенциальное решение проблемы антибиотикорезистентности / А.Д. Минакова, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2025. – Т. 12. – № 1. – С. 84–91.
2. Антибиотики или антисептики: что выбрать для лечения бактериального вагиноза? / А.Д. Минакова, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2025. – Т. 74. – № 2. – С. 42–49.
3. Бактериальный вагиноз. Опыт совместного использования озонотерапии и индуктора интерферонов / Г.О. Гречканев, И.О. Стрелец, Н.Н. Никишов [и др.] // Медицинский альманах. – 2024. – Т. 1. – № 78. – С. 85–90.
4. Гомберг, М.А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища / М.А. Гомберг // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 113–117.
5. Дикке, Г.Б. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века / Г.Б. Дикке, И.И. Баранов, Г.Р. Байрамова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 52–62.
6. Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища / Е.Ф. Кира, О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 84–91.
7. Использование геля с молочной кислотой в лечении и профилактике бактериального вагиноза и инфекций мочевыводящих путей как вызов антибактериальной терапии (обзор литературы) / А. Д. Минакова, Т. А. Джибладзе, В. М. Зуев, И. Д. Хохлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71. – № 6. – С. 63–70.
8. Кира, Е.Ф. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза

вагинальным применением молочной кислоты / Е.Ф. Кира, Н.Ю. Коршакова // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 5. – С. 96–100.

9. Летяева, О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля / О.И. Летяева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 100–104.

10. Малова, И.О. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? / И.О. Малова, И.Г. Афанасьева // *Медицинский совет*. – 2019. – № 7. – С. 93–103.

11. Минакова, А. Д. Возможности применения метаболитов лактобацилл для лечения и профилактики бактериального вагиноза / А. Д. Минакова, Т. А. Джибладзе, В. М. Зуев // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2024. – Т. 73. – № 2. – С. 149–154.

12. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика / И.Б. Манухин, В.Е. Балан, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 6. – С. 105–114.

13. Озонотерапия, механизмы лечебного действия, опыт и перспективы использования в гинекологии / Г.О. Гречканев, И.О. Стрелец, Н.Н. Никишов [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2024. – Т. 24. – № 2. – С. 51–61.

14. Опыт применения клиндамицина и молочной кислоты в лечении бактериального вагиноза / А. Д. Минакова, Т. А. Джибладзе, В. М. Зуев [и др.] // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2023. – Т. 10. – № 4. – С. 311–316.

15. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза / К.В. Шалепо, В.В. Назарова, Ю.Н. Менухова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – Т. 63. – № 1. – С. 26–32.

16. Пилецкая, У.В. Оценка эффективности схем лечения бактериального вагиноза с применением геля с бактериофагами / У.В. Пилецкая, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова // *Фармакология & Фармакотерапия*. – 2022. – № 1. – С. 104–107.

17. Полимикробные инфекции на примере синдрома бактериального вагиноза: прошлое, настоящее и будущее / А.В. Свидзинский, С.В. Свидзинская, И.А. Аполихина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 6. – С. 63–73.
18. Снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза. Комплексное решение / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, З.С. Зайдиева [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 33–40.
19. 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.
20. Терапевтические стратегии при различных фенотипических вариантах бактериального вагиноза / Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, Л.А. Озолия [и др.] // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2024. – Т. 11. – № 4. – С. 440–448.
21. Тихомиров, А.Л. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев // *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 25–30.
22. Тихомиров, А.Л. Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, В.В. Казенашев // *Доктор.Ру*. – 2020. – Т. 19. – № 8. – С. 86–90.
23. Трансплантация вагинальной микробиоты / Е.Ф. Кира, Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 10. – С. 39–46.
24. Хурасева, А.Б. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза вагинальными таблетками с деквалиния хлоридом / А.Б. Хурасева, Т.В. Реминная // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 29–34.
25. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety / E.R. Weissenbacher, G. Donders, V. Unzeitig [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2012. – Vol. 73. – № 1. – P. 8–15.

26. A new effective, user-friendly bacterial vaginosis treatment: a randomized multicenter open-label parallel-group two-part study with a novel sustained-release pessary containing oligomeric lactic acid / M. Fredstorp, A.F. Jonasson, A. Barth [et al.] // *Journal of Infection and Non Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 1. – P. 7419.
27. A pilot clinical trial comparing an acid-buffering formulation (ACIDFORM gel) with metronidazole gel for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis / J.A. Simoes, L.G. Bahamondes, R.P. Camargo [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006. – Vol. 61. – № 2. – P. 211–217.
28. A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis / E.L. Plummer, L.A. Vodstreil, M. Doyle [et al.] // *mBio*. – 2021. – Vol. 12. – № 5. – P. e0232321.
29. A systematic review of the effect of daily panty liner use on the vulvovaginal environment / A.C. Pontes, R.L. Amaral, P.C. Giraldo [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2014. – Vol. 127. – № 1. – P. 1–5.
30. Abbe, C. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention / C. Abbe, C.M. Mitchell // *Frontiers in Reproductive Health*. – 2023. – Vol. 5. – P. 1100029.
31. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2005. – Vol. 106. – № 5 Pt 1. – P. 1013–1023.
32. Ali, A. The contribution of bacteriophages to the aetiology and treatment of the bacterial vaginosis syndrome / A. Ali, J.S. Jørgensen, R.F. Lamont // *Faculty Reviews*. – 2022. – Vol. 11. – P. 8.
33. Al-Mushrif, S. Inhibition of chemotaxis by organic acids from anaerobes may prevent a purulent response in bacterial vaginosis / S. Al-Mushrif, A. Eley, B.M. Jones // *Journal of Medical Microbiology*. – 2000. – Vol. 49. – № 11. – P. 1023–1030.
34. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 198. – № 1. – P. 97.e1–97.e6.

35. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis / C.A. Muzny, C.M. Taylor, W.E. Swords [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 220. – № 9. – P. 1399–1405.
36. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis / J. Amaya-Guio, D.A. Viveros-Carreño, E.M. Sierra-Barrios [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 10. – № 10. – P. CD011701.
37. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections / V. Della Casa, H. Noll, S. Gonser [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2002. – Vol. 52. – № 9. – P. 699–705.
38. Antimicrobial components of vaginal fluid / E.V. Valore, C.H. Park, S.L. Igreti [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – Vol. 187. – № 3. – P. 561–568.
39. Antimicrobial resistance genes and modelling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women / D.G. Bostwick, J. Woody, C. Hunt [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2016. – Vol. 65. – № 5. – P. 377–386.
40. Antimicrobial Susceptibility Testing of Metronidazole and Clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in Planktonic and Biofilm Formation / T. Li, Z. Zhang, F. Wang [et al.] // *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1361.
41. Arcavi, L. Cigarette smoking and infection / L. Arcavi, N.L. Benowitz // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 164. – № 20. – P. 2206–2216.
42. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study / R.M. Brotman, X. He, P. Gajer [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14. – P. 471.
43. Association between vaginal washing and vaginal bacterial concentrations / M.C. Sabo, J.E. Balkus, B.A. Richardson [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. e0210825.
44. Association of Bacterial Vaginosis With Chlamydia and Gonorrhea Among Women in the U.S. Army / C.T. Bautista, E.K. Wurapa, W.B. Sateren [et al.] // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2017. – Vol. 52. – № 5. – P. 632–639.

45. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease / L.K. Vestby, T. Grønseth, R. Simm [et al.] // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 483–594.
46. Bacterial Vaginosis and Behavioral Factors Associated With Incident Pelvic Inflammatory Disease in the Longitudinal Study of Vaginal Flora / R. Turpin, S. Tuddenham, X. He [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 224. – № 12 Suppl 2. – P. S137–S144.
47. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies / J. Atashili, C. Poole, P.M. Ndumbe [et al.] // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22. – № 12. – P. 1493–1501.
48. Bacterial Vaginosis and Its Association With Incident *Trichomonas vaginalis* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis / A.C. Seña, L.A. Goldstein, G. Ramirez [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2021. – Vol. 48. – № 12. – P. e192–e201.
49. Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel / B. Andersch, D. Lindell, I. Dahlén [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 1990. – Vol. 30. – № 2. – P. 114–119.
50. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military / S. Yen, M.A. Shafer, J. Moncada [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2003. – Vol. 102. – № 5 Pt 1. – P. 927–933.
51. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, M.A. Krohn [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 36. – № 5. – P. 663–668.
52. Bacterial vaginosis, ethnicity, and the use of genital cleaning agents: a case control study / S. Rajamanoharan, N. Low, S.B. Jones [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 1999. – Vol. 26. – № 7. – P. 404–409.
53. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment / L.A. Vodstrcil, C.A. Muzny, E.L. Plummer [et al.] // *BMC Medicine*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 194.
54. Biotypes of *Gardnerella vaginalis* / P. Piot, E. Van Dyck, M. Peeters [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1984. – Vol. 20. – № 4. – P. 677–679.

55. Broumas, A.G. Potential patient preference for 3-day treatment of bacterial vaginosis: responses to new suppository form of clindamycin / A.G. Broumas, L.A. Basara // *Advances in Therapy*. – 2000. – Vol. 17. – № 3. – P. 159–166.
56. Bump, R.C. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission / R.C. Bump, W.J. Buesching 3rd // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1988. – Vol. 158. – № 4. – P. 935–939.
57. Castro, J. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors / J. Castro, D. Machado, N. Cerca // *ISME Journal*. – 2019. – Vol. 13. – № 5. – P. 1306–1317.
58. Catlin, B.W. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations, and controversies / B.W. Catlin // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1992. – Vol. 5. – № 3. – P. 213–237.
59. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli / D.E. O'Hanlon, B.R. Lanier, T.R. Moench [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 10. – P. 120.
60. Chaithongwongwatthana, S. Single hydrogen peroxide vaginal douching versus single-dose oral metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial / S. Chaithongwongwatthana, S. Limpongsanurak, C. Sitthi-Amorn // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2003. – Vol. 86. – № 2. – P. S379–S384.
61. Chen, L. The role of sialidases in the pathogenesis of bacterial vaginosis and their use as a promising pharmacological target in bacterial vaginosis / L. Chen, J. Li, B. Xiao // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1367233.
62. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile / T.M. Nelson, J.C. Borgogna, R.D. Michalek [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 852.
63. Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis / E.H.A. van den Munckhof, R.L. van Sitter, K.E. Boers [et al.] // *European*

Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 38. – № 5. – P. 959–966.

64. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis / R. Chawla, P. Bhalla, S. Chadha [et al.] // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013.

65. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age-sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? / E. Shipitsyna, A. Roos, R. Datcu [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 4.

66. Conti, C. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli / C. Conti, C. Malacrino, P. Mastromarino // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 60. – № 6. – P. 19–26.

67. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) Gardnerella spp. Biofilms / C. Gaspar, J. Rolo, N. Cerca [et al.] // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10. – № 3. – P. 261.

68. Dequalinium Chloride for the Treatment of Vulvovaginal Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Eckel, A. Farr, J. Deinsberger [et al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. 76–83.

69. Dequalinium chloride use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: an observational study / J. Antoni Vives, M.J. Cancelo, M.A. Losada [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 42. – № 1. – P. 103–109.

70. Diagnostic performance of a molecular test versus clinician assessment of vaginitis / J.R. Schwebke, C.A. Gaydos, P. Nyirjesy [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 56. – № 6. – P. 2587.

71. Diagnostic value of Amsel's clinical criteria for diagnosis of bacterial vaginosis / F. Mohammadzadeh, M. Dolatian, M. Jorjani [et al.] // *Global Journal of Health Science*. – 2014. – Vol. 7. – № 3. – P. 8–14.

72. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina / R.B. Ness, S.L. Hillier, H.E. Richter [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2002. – Vol. 100. – № 4. – P. 765–772.

73. Dunkelberg, W.E. A study and new description of *Corynebacterium vaginale* (*Haemophilus vaginalis*) / W.E. Dunkelberg, R. Skaggs, D.S. Kellogg Jr // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1970. – Vol. 53. – № 3. – P. 370–377.
74. Effect of consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status / M. Yotebieng, A.N. Turner, T.H. Hoke [et al.] // *Tropical Medicine & International Health*. – 2009. – Vol. 14. – № 4. – P. 480–486.
75. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial / A.J. Boeke, J.H. Dekker, J.T. van Eijk [et al.] // *Genitourinary Medicine*. – 1993. – Vol. 69. – № 5. – P. 388–392.
76. Effectiveness and tolerability of lactic acid vaginal gel compared to oral metronidazole in the treatment of acute symptomatic bacterial vaginosis: a multicenter, randomized-controlled, head-to-head pilot study / F. Tidbury, G. Brühlhart, G. Müller [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 7.
77. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis / J. Sobel, J.F. Peipert, J.A. McGregor [et al.] // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 9. – № 1. – P. 9–15.
78. Efficacy of Dequalinium Chloride vs Metronidazole for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Trial / G. Raba, A. Durkech, T. Malík [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2024. – Vol. 7. – № 5. – P. 3498.
79. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial / C.S. Bradshaw, M. Pirotta, D. De Guingand [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 4. – P. e34540.
80. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / G. Vujic, A. Jajac Knez, V. Despot Stefanovic [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 168. – № 1. – P. 75–79.
81. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial / V.N.

Krasnopolsky, V.N. Prilepskaya, F. Polatti [et al.] // *Journal of Clinical Medical Research*. – 2013. – Vol. 5. – № 4. – P. 309–315.

82. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial / E.E. Petersen, M. Genet, M. Caserini [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – Vol. 61. – № 4. – P. 260–265.

83. Elevated Risk of Bacterial Vaginosis Among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study / K. Peebles, F.M. Kiweewa, T. Palanee-Phillips [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73. – № 3. – P. 513–520.

84. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella* / M. Vaneechoutte, A. Guschin, L. Van Simaey [et al.] // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 2019. – Vol. 69. – № 3. – P. 679–687.

85. Evaluation of vaginal and perineal area during the use of external sanitary protection throughout the menstrual cycle / P. Hanke-Baier, J. Johannigmann, R.J. Levin [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 73. – № 6. – P. 486–491.

86. Exploring a road map to counter misconceptions about the cervicovaginal microbiome and disease / J.M. Macklaim, C.R. Cohen, G. Donders [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2012. – Vol. 19. – № 11. – P. 1154–1162.

87. Faro, S. The efficacy and safety of a single dose of Clindesse vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis / S. Faro, C.K. Skokos // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 13. – № 3. – P. 155–160.

88. Fjeld, H. Er det virkelig farlig å kombinere metronidazol og alkohol? / H. Fjeld, G. Raknes // *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. – 2014. – Vol. 134. – № 17. – P. 1661–1663.

89. Gardner, H.L. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis / H.L. Gardner, C.D. Dukes // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1955. – Vol. 69. – № 5. – P. 962–976.
90. Gardnerella Species and Their Association With Bacterial Vaginosis / M.M. Munch, S.M. Strenk, S. Srinivasan [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 230. – № 1. – P. e171–e181.
91. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model / P. Alves, J. Castro, C. Sousa [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 210. – № 4. – P. 593–596.
92. Graver, M.A. The role of acidification in the inhibition of Neisseria gonorrhoeae by vaginal lactobacilli during anaerobic growth / M.A. Graver, J.J. Wade // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2011. – Vol. 10. – P. 8.
93. Greenwood, J.R. Transfer of Haemophilus vaginalis Gardner and Dukes to a new genus, Gardnerella: G. vaginalis (Gardner and Dukes) comb. nov. / J.R. Greenwood, M.J. Pickett // International Journal of Systematic Bacteriology. – 1980. – Vol. 30. – № 1. – P. 170–178.
94. Hainer, B.L. Vaginitis / B.L. Hainer, M.V. Gibson // American Family Physician. – 2011. – Vol. 83. – № 7. – P. 807–815.
95. Hellberg, D. Bacterial vaginosis and smoking / D. Hellberg, S. Nilsson, P.A. Mårdh // International Journal of STD & AIDS. – 2000. – Vol. 11. – № 9. – P. 603–606.
96. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence / C.S. Bradshaw, A.N. Morton, J. Hocking [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 193. – № 11. – P. 1478–1486.
97. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis / L.A. Vodstrcil, J.S. Hocking, M. Law [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. e73055.

98. Hutchinson, K.B. Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora / K.B. Hutchinson, K.E. Kip, R.B. Ness // *Epidemiology*. – 2007. – Vol. 18. – № 6. – P. 702–708.
99. Impact of vaginal douching products on vaginal *Lactobacillus*, *Escherichia coli* and epithelial immune responses / H. Hesham, A.J. Mitchell, A. Bergerat [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 23069.
100. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV / L.A. Vodstrcil, S.M. Walker, J.S. Hocking [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 60. – № 7. – P. 1042–1053.
101. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections / S.S. Witkin, H. Mendes-Soares, I.M. Linhares [et al.] // *mBio*. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. e00460.
102. Intravaginal lactic acid gel versus oral metronidazole for treating women with recurrent bacterial vaginosis: the VITA randomised controlled trial / J.D.C. Ross, C. Brittain, J. Anstey Watkins [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 241.
103. Ison, C.A. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics / C.A. Ison, P.E. Hay // *Sexually Transmitted Infections*. – 2002. – Vol. 78. – № 6. – P. 413–415.
104. Kenyon, C. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review / C. Kenyon, R. Colebunders, T. Crucitti // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 209. – № 6. – P. 505–523.
105. Labial and vaginal microbiology: effects of extended panty liner use / M.A. Farage, N.A. Enane, S. Baldwin [et al.] // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. – 1997. – Vol. 5. – № 3. – P. 252–258.
106. *Lactobacilli* inactivate *Chlamydia trachomatis* through lactic acid but not H₂O₂ / Z. Gong, Y. Luna, P. Yu [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 9. – P. e107758.

107. Leitich, H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome / H. Leitich, H. Kiss // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2007. – Vol. 21. – № 3. – P. 375–390.
108. Liquid-based cervical cytology and microbiological analyses in women using copper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system / J. Eleuterio Júnior, P.C. Giraldo, A.K. Silveira Gonçalves [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2020. – Vol. 255. – P. 20–24.
109. Male-Partner Treatment to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis / L.A. Vodstrcil, E.L. Plummer, C.K. Fairley [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 392. – № 10. – P. 947–957.
110. Mania-Pramanik, J. Bacterial vaginosis: a cause of infertility? / J. Mania-Pramanik, S.C. Kerkar, V.S. Salvi // *International Journal of STD & AIDS*. – 2009. – Vol. 20. – № 11. – P. 778–781.
111. Mendling, W. The Role of Lactic Acid in the Management of Bacterial Vaginosis: A Systematic Literature Review / W. Mendling, M.A.E. Shazly, L. Zhang // *Future Pharmacology*. – 2022. – Vol. 2. – № 3. – P. 198–213.
112. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis / D.C. Decena, J.T. Co, R.M. Manalastas Jr [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2006. – Vol. 32. – № 2. – P. 243–251.
113. Miko, E. The Role of Hydrogen-Peroxide (H₂O₂) Produced by Vaginal Microbiota in Female Reproductive Health / E. Miko, A. Barakonyi // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12. – № 5. – P. 1055.
114. Muzny, C.A. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians / C.A. Muzny, J.D. Sobel // *International Journal of Women's Health*. – 2023. – Vol. 15. – P. 1317–1325.
115. Nagaraja, P. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis / P. Nagaraja // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – 2008. – Vol. 26. – № 2. – P. 155–157.

116. Negative associations between folate and bacterial vaginosis in the NHANES 2001 to 2004 / T.T. Cui, J. Luo, R.L. Deng [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23. – P. 483.
117. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 1983. – Vol. 74. – № 1. – P. 14–22.
118. Nugent, R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1991. – Vol. 29. – № 2. – P. 297–301.
119. Oduyebo, O.O. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women / O.O. Oduyebo, R.I. Anorlu, F.T. Ogunsola // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2009. – № 3. – P. CD006055.
120. O'Hanlon, D.E. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide / D.E. O'Hanlon, T.R. Moench, R.A. Cone // *BMC Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 11. – P. 200.
121. O'Hanlon, D.E. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota / D.E. O'Hanlon, T.R. Moench, R.A. Cone // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. e80074.
122. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source / E.R. Boskey, R.A. Cone, K.J. Whaley [et al.] // *Human Reproduction*. – 2001. – Vol. 16. – № 9. – P. 1809–1813.
123. Pavlova, S.I. Induction of vaginal *Lactobacillus* phages by the cigarette smoke chemical benzo[a]pyrene diol epoxide / S.I. Pavlova, L. Tao // *Mutation Research*. – 2000. – Vol. 466. – № 1. – P. 57–62.
124. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis / M.A. Klebanoff, T.R. Nansel, R.M. Brotman [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2010. – Vol. 37. – № 2. – P. 94–99.
125. Pichardo-Geisinger, R. Atopic and Contact Dermatitis of the Vulva / R. Pichardo-Geisinger // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 44. – № 3. – P. 371–378.

126. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women / C. Westhoff, G. Gentile, J. Lee [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 1996. – Vol. 144. – № 4. – P. 381–388.
127. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. e53997.
128. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an Adjunctive Treatment for Bacterial Vaginosis Do Not Increase the Cure Rate in a Chinese Cohort: A prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study / Y. Zhang, J. Lyu, L. Ge [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 669901.
129. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial / R. Chen, R. Li, W. Qing [et al.] // *Reproductive Health*. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 137.
130. Probiotics reduce the recurrence of asymptomatic bacterial vaginosis in Chinese women / R. Zhang, Z. Liu, Y. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. e74920.
131. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study / D.A. Patel, B. Gillespie, J.D. Sobel [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 190. – № 3. – P. 644–653.
132. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Esber, R.D. Vicetti Miguel, T.L. Cherpes [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 212. – № 1. – P. 8–17.
133. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis / N. van Oostrum, P. De Sutter, J. Meys [et al.] // *Human Reproduction*. – 2013. – Vol. 28. – № 7. – P. 1809–1815.
134. Role of D(-)-Lactic Acid in Prevention of *Chlamydia trachomatis* Infection in an In Vitro Model of HeLa Cells / C. Zalambani, N. Rizzardi, G. Marziali [et al.] // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12. – № 7. – P. 883.

135. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage / Y. Chen, E. Bruning, J. Rubino [et al.] // *Women's Health*. – 2017. – Vol. 13. – № 3. – P. 58–67.
136. Schwebke, J.R. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model / J.R. Schwebke, C.A. Muzny, W.E. Josey // *Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 210. – № 3. – P. 338–343.
137. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis / K.A. Fethers, C.K. Fairley, J.S. Hocking [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47. – № 11. – P. 1426–1435.
138. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. – 2021. – Vol. 70. – № 4. – P. 1–187.
139. Smith, S.B. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology / S.B. Smith, J. Ravel // *Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595. – № 2. – P. 451–463.
140. Spiegel, C.A. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid / C.A. Spiegel, R. Amsel, K.K. Holmes // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1983. – Vol. 18. – № 1. – P. 170–177.
141. Stanley, N.R. Environmental signals and regulatory pathways that influence biofilm formation / N.R. Stanley, B.A. Lazazzera // *Molecular Microbiology*. – 2004. – Vol. 52. – № 4. – P. 917–924.
142. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis / C.A. Muzny, N. Cerca, J.H. Elnaggar [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2023. – Vol. 61. – № 8. – P. e00837.
143. Swidsinski, S. Bacterial Vaginosis-Vaginal Polymicrobial Biofilms and Dysbiosis / S. Swidsinski, W.M. Moll, A. Swidsinski // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2023. – Vol. 120. – № 20. – S. 347–354.
144. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2012. – Vol. 4. – № 132. – P. 132ra52.

145. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort / T.R. Nansel, M.A. Riggs, K.F. Yu [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 194. – № 2. – P. 381–386.
146. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis / J.E. Bilardi, S. Walker, M. Temple-Smith [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 9.
147. The effect of "breathable" panty liners on the female lower genital tract / P.C. Giraldo, R.L. Amaral, C. Juliato [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2011. – Vol. 115. – № 1. – P. 61–64.
148. The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm / L. Hardy, V. Jespers, M. Van den Bulck [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. e0172522.
149. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health / E.H. Koumans, M. Sternberg, C. Bruce [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2007. – Vol. 34. – № 11. – P. 864–869.
150. The prevalence, six-month persistence, and predictive values of laboratory indicators of bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis) in asymptomatic women / R.C. Bump, F.P. Zuspan, W.J. Buesching 3rd [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1984. – Vol. 150. – № 8. – P. 917–924.
151. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole / B. Andersch, L. Forssman, K. Lincoln [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 1986. – Vol. 21. – № 1. – P. 19–25.
152. Treatment of Male Sexual Partners of Women With Bacterial Vaginosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / J.R. Schwebke, S.Y. Lensing, J. Lee [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73. – № 3. – P. e672–e679.
153. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review / W. Mendling, E.R. Weissenbacher, S. Gerber [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2016. – Vol. 293. – № 3. – P. 469–484.

154. Utilisation of hydrogen peroxide in the treatment of recurrent bacterial vaginosis / A. Cardone, R. Zarcone, A. Borrelli [et al.] // *Minerva Ginecologica*. – 2003. – Vol. 55. – № 6. – P. 483–492.
155. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial / J. Paavonen, C. Mangioni, M.A. Martin [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2000. – Vol. 96. – № 2. – P. 256–260.
156. Vaginal concentrations of lactic acid potentially inactivate HIV / M. Aldunate, D. Tyssen, A. Johnson [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 68. – № 9. – P. 2015–2025.
157. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108. – № 1. – P. 4680–4687.
158. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis / A. Lev-Sagie, D. Goldman-Wohl, Y. Cohen [et al.] // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25. – № 10. – P. 1500–1504.
159. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women / R.J. Hickey, X. Zhou, M.L. Settles [et al.] // *mBio*. – 2015. – Vol. 6. – № 2. – P. e00097.
160. Vaginal retention of locally administered clindamycin / K. Eriksson, P.G. Larsson, M. Nilsson [et al.] // *APMIS*. – 2011. – Vol. 119. – № 6. – P. 373–376.
161. Vaginal symptoms and bacterial vaginosis (BV): how useful is self-report? Development of a screening tool for predicting BV status / D.B. Nelson, S. Bellamy, A. Odibo [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2007. – Vol. 135. – № 8. – P. 1369–1375.
162. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis / J.R. Schwebke, S.L. Hillier, J.D. Sobel [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1996. – Vol. 88. – № 4. – P. 573–576.
163. Vieira-Baptista, P. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis / P. Vieira-Baptista, C.K. Stockdale, J. Sobel. – Lissabon: Admedic, 2023. – 79 p.

164. Wilson, D.N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance / D.N. Wilson // *Nature Reviews Microbiology*. – 2014. – Vol. 12. – № 1. – P. 35–48.
165. Wilson, J.D. Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility / J.D. Wilson, S.G. Ralph, A.J. Rutherford // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2002. – Vol. 109. – № 6. – P. 714–717.
166. Zinnemann, K. The taxonomic position of "Haemophilus vaginalis" (*Corynebacterium vaginale*) / K. Zinnemann, G.C. Turner // *Journal of Pathology and Bacteriology*. – 1963. – Vol. 85. – P. 213–219.