

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Джибладзе Теа Амирановна

Официальные оппоненты:

Гречканев Геннадий Олегович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

Тихомиров Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Института клинической медицины имени Н.А. Семашко, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» апреля 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бактериальный вагиноз (БВ) относится к числу распространенных нарушений вагинального микробиоценоза у пациенток репродуктивного периода. Показатели заболеваемости характеризуются выраженной географической вариабельностью: частота выявления колеблется от 7% в странах Западной Африки до 68% в отдельных регионах Южной и Восточной Африки, тогда как в США заболевание диагностируется у 23% женщин европеоидной расы и достигает 51% среди афроамериканок (Kenyon С. и соавт., 2013). Патогенетическую основу заболевания составляет значительное сокращение популяции лактобацилл, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода, с последующим замещением доминирующей нормофлоры полимикробными ассоциациями условно-патогенных анаэробных микроорганизмов (Muzny С.А. и соавт., 2019). Ключевым звеном патогенеза признано формирование *Gardnerella vaginalis* совместно с ассоциированной микрофлорой структурированных полимикробных биопленок на поверхности вагинального эпителия, что обуславливает устойчивость патогенов к антимикробным препаратам и создает условия для персистенции инфекционного процесса (Swidsinski А. и соавт., 2005).

Медицинская и социальная значимость БВ определяется его прочной ассоциацией с широким спектром осложнений. Результаты мета-анализа убедительно свидетельствуют, что наличие данного дисбиоза повышает риск преждевременных родов более чем в 2 раза, а риск поздних выкидышей – более чем в 6 раз (Leitch Н. и соавт., 2007). Кроме того, БВ признан фактором риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза (Turpin R. и соавт., 2021), формирования трубно-перитонеальной формы бесплодия (Wilson J.D. и соавт., 2002), а также повышает вероятность инфицирования возбудителями заболеваний, передающихся половым путем, в том числе вирусом иммунодефицита человека (Atashili J. и соавт., 2008).

Действующие клинические рекомендации в качестве терапии первой линии предусматривают назначение антибактериальных средств – метронидазола или клиндамицина. Данные схемы обеспечивают купирование клинической симптоматики и эрадикацию патогенов в краткосрочном периоде, однако их принципиальным ограничением остается высокая частота рецидивирования. Согласно результатам проспективных исследований, в течение трех месяцев после завершения стандартного курса терапии рецидив заболевания регистрируется у 43% пациенток, а к концу первого года наблюдения этот показатель увеличивается до 58% (Bradshaw C.S. и соавт., 2006). Патогенетическими причинами неудовлетворительных отдаленных результатов выступают способность микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, к формированию полимикробных биопленок, резистентных к действию антибиотиков (Swidsinski A. и соавт., 2005; Muzny C.A. и соавт., 2023), неуклонный глобальный рост антибиотикорезистентности (Muzny C.A. и соавт., 2023), а также отсутствие у антибактериальных препаратов способности активно восстанавливать пул аутохтонных лактобацилл и нормализовать физиологическую кислотность вагинальной среды, что создает предпосылки для повторной колонизации биотопа условно-патогенной микрофлорой (Muzny C.A. и соавт., 2019). Изложенные ограничения стандартной терапии обосновывают необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов, направленных не только на эрадикацию патогенов, но и на активное восстановление и долгосрочное поддержание нормоценоза влагалища.

Степень разработанности темы исследования

В современной научной литературе представлен значительный объем экспериментальных и клинических данных, обосновывающих целесообразность применения молочной кислоты для коррекции вагинального дисбиоза и профилактики рецидивов бактериального вагиноза. Являясь естественным продуктом метаболизма лактобацилл, молочная кислота играет определяющую

роль в поддержании физиологического уровня кислотности вагинальной среды (рН 3,5–4,5), который создает неблагоприятные условия для пролиферации *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и других условно-патогенных анаэробов. В экспериментальных работах убедительно продемонстрировано, что в физиологически значимых концентрациях (55–111 мМ) молочная кислота проявляет выраженную избирательную бактерицидную активность в отношении широкого спектра БВ-ассоциированных микроорганизмов, при этом не оказывая ингибирующего воздействия на лактобациллы (O’Hanlon D.E. и соавт., 2011). Важным клинически значимым преимуществом молочной кислоты является ее доказанная способность не только подавлять планктонные формы бактерий, но и разрушать сформированные полимикробные биопленки, а также ингибировать процессы адгезии и образования новых биопленочных структур (Mendling W. и соавт., 2022). Указанное свойство позволяет рассматривать молочную кислоту как средство, воздействующее на ключевое звено патогенеза рецидивирующего бактериального вагиноза – персистенцию патогенов в составе биопленок.

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности локального применения молочной кислоты в различных режимах терапии. В рандомизированном исследовании продемонстрировано, что семидневный курс интравагинального геля, содержащего молочную кислоту, обеспечивает клиническую эффективность, сопоставимую с пероральным метронидазолом, при лечении острого эпизода бактериального вагиноза (Andersch B. и соавт., 1986). В более поздней работе установлено, что монотерапия вагинальными суппозиториями молочной кислоты в дозе 100 мг на протяжении 10 дней приводит к клинико-лабораторному излечению у 93,9% пациенток с бактериальным вагинозом при минимальной частоте нежелательных явлений, не превышающей 3,0% (Кира Е.Ф. и соавт., 2012). Эффективность комбинированного применения молочной кислоты с антимикробными препаратами подтверждена в исследовании, где добавление вагинального геля с молочной кислотой к пероральному метронидазолу достоверно снижало частоту

рецидивов заболевания через 8 недель наблюдения по сравнению с монотерапией метронидазолом (3,6% против 14,3%) (Decena D.C. и соавт., 2006).

Несмотря на наличие убедительных теоретических предпосылок и отдельных обнадеживающих клинических результатов, ряд ключевых вопросов, касающихся оптимального места молочной кислоты в терапевтических алгоритмах, остается недостаточно изученным. К настоящему времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, непосредственно сравнивающих эффективность и безопасность различных двухэтапных протоколов, последовательно сочетающих антимикробные или антисептические препараты и молочную кислоту. Остается неопределенным, какая из двухэтапных стратегий – на основе клиндамицина или на основе деквалиния хлорида – обеспечивает более высокие показатели как ближайшей, так и, что особенно важно, отдаленной эффективности, а также каков профиль безопасности указанных схем в сравнительном аспекте. Требуют уточнения факторы, ассоциированные с риском рецидивирования заболевания при использовании разработанных терапевтических подходов. Необходимость восполнения указанных пробелов определила цель, задачи и дизайн настоящего исследования.

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 антимикробными 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-anamнестических 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 согласно пункту 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная работа представляет собой проспективное открытое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование, соответствующее принципам доказательной медицины и стандартам надлежащей клинической практики. Его дизайн разработан в соответствии с рекомендациями CONSORT.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 01-22 от 20 января 2022 года). Каждая участница подписала информированное добровольное согласие после детального разъяснения целей, процедур и потенциальных рисков.

В исследование включены 128 женщин репродуктивного возраста от 18 до 45 лет с верифицированным диагнозом спорадического бактериального вагиноза. Диагноз устанавливался на основании критериев Амсея, для подтверждения требовалось наличие не менее трех из четырех признаков: гомогенные серовато-белые вагинальные выделения; значение pH влагалищного содержимого выше 4,5; положительный результат аминотеста при добавлении 10% раствора гидроксида калия; обнаружение ключевых клеток при микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

Критериями исключения служили беременность и период грудного вскармливания, наличие менопаузы в возрасте до 45 лет, проведение системной антибактериальной терапии в течение месяца до включения в исследование, использование интравагинальных противомикробных средств за 72 часа и менее до забора биоматериала, острые воспалительные заболевания органов малого таза или обострение хронических форм, диагностированный кандидозный вульвовагинит или аэробный вагинит.

Распределение женщин по группам осуществлялось методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

В соответствии с рандомизацией сформированы четыре группы: первая группа (n=34) получала интравагинальные суппозитории молочной кислоты 100

мг один раз в сутки в течение 10 дней; вторая группа (n=31) получала последовательную терапию: суппозитории клиндамицина 100 мг один раз в сутки 3 дня, затем суппозитории молочной кислоты 100 мг один раз в сутки 10 дней; третья группа (n=33) получала последовательную терапию: суппозитории деквалиния хлорида 10 мг один раз в сутки 6 дней, затем суппозитории молочной кислоты 100 мг один раз в сутки 10 дней; четвертая группа (n=30) получала монотерапию клиндамицином: суппозитории 100 мг один раз в сутки в течение 3 дней.

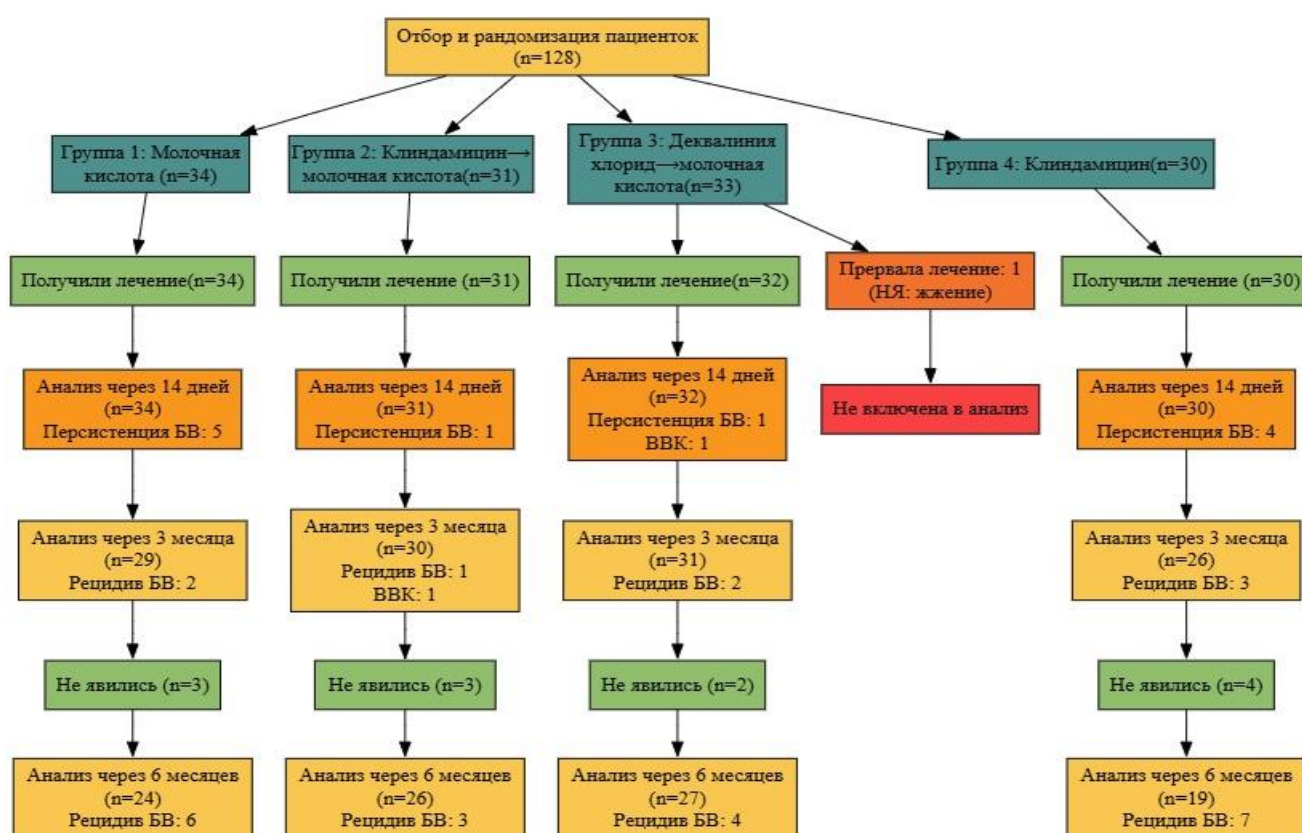


Рисунок 1 – Блок-схема дизайна рандомизированного сравнительного исследования

Всем пациенткам проведено комплексное обследование по единому протоколу. Выполнялись гинекологический осмотр, сбор анамнеза, оценка характера выделений. Проводилось измерение pH вагинального содержимого с использованием индикаторных полосок «Кольпо-тест pH». Выполнялся аминотест путем смешивания равных объемов вагинального секрета и 10%

раствора гидроксида калия. Производился забор материала стерильным зондом из заднебокового свода влагалища. Микроскопия мазков, окрашенных по Граму, выполнялась при увеличении $\times 1000$; оценивались ключевые клетки, морфотипы бактерий, количество лейкоцитов и эпителиальных клеток.

Молекулярно-биологическое исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для этого использовалась тест-система «АмплиСенс® ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL», позволяющая определить общую бактериальную массу и абсолютные концентрации ДНК ключевых маркеров: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Дополнительно с помощью набора реагентов «AmpliSens NG/CT/MG/TV-FL» исключалось наличие возбудителей инфекций, передающихся половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*). Экстракция ДНК проводилась набором реагентов «ДНК-Сорб АМ». Амплификация и детекция осуществлялись на амплификаторе CFX96. Обработка результатов выполнялась автоматически с использованием программного обеспечения.

На третьем месяце наблюдения проведено анкетирование пациенток, достигших клинического излечения. Анкета содержала вопросы о статусе курения, методе контрацепции, частоте смены половых партнеров, практике вагинальных спринцеваний и использовании ежедневных прокладок.

Эффективность лечения оценивали через 14 дней после завершения терапии. Критериями служили: отсутствие патологических выделений, отрицательный аминотест, $\text{pH} \leq 4,5$ и исчезновение ключевых клеток. Сохранение двух и более признаков по Амселю расценивали как отсутствие эффекта. Пациентки с положительным ответом на терапию наблюдались через 3 и 6 месяцев для выявления рецидивов.

Статистический анализ выполнялся с использованием языка программирования Python и библиотек NumPy, pandas, SciPy, statsmodels. Применялись параметрические методы (ANOVA, t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы (критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, χ^2) в

зависимости от распределения данных. Нормальность распределения оценивалась тестами Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для оценки связи между переменными использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для верификации устойчивости результатов применялся бутстреп-анализ с 1000 повторных выборок. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$. Для анализа данных использованы три подхода: по намерению лечить (Intention-to-treat, ITT) – все рандомизированные пациентки; по протоколу (Per Protocol, PP) – завершившие исследование без нарушений; и по доступным случаям (Available Case Analysis, ACA) – данные, имевшиеся на момент каждого визита.

Результаты исследования

Общая характеристика пациенток

Сравнительный анализ исходных демографических и клиничко-анамнестических показателей участниц исследования не выявил статистически значимых межгрупповых различий по возрасту: $29,7 \pm 2,6$ года (первая группа), $31,4 \pm 2,7$ года (вторая группа), $33,3 \pm 2,45$ года (третья группа) и $32,1 \pm 1,9$ года (четвертая группа) ($p=0,194$). Группы не различались по возрасту менархе, а также по большинству параметров репродуктивного анамнеза и частоте сопутствующих заболеваний. Статистически значимое различие между группами было установлено в отношении распространенности табакокурения: доля курящих составила 0% в первой группе, 3,2% во второй, 33,3% в третьей и 13,3% в четвертой ($p < 0,001$).

Клиничко-лабораторная динамика на фоне терапии

При анализе кислотности вагинальной среды установлено следующее. Исходно повышенные значения рН составили $5,4 \pm 0,1$ (первая группа), $5,6 \pm 0,2$ (вторая группа), $5,5 \pm 0,1$ (третья группа) и $5,5 \pm 0,2$ (четвертая группа). Через 14 дней после терапии во всех группах зафиксировано достоверное снижение рН до физиологического уровня: $4,5 \pm 0,1$; $4,4 \pm 0,1$; $4,5 \pm 0,1$ и $4,5 \pm 0,1$ соответственно ($p < 0,001$). При контрольных обследованиях через 3 и 6 месяцев статистически

значимых изменений рН относительно достигнутого уровня не наблюдалось ($p > 0,05$).

Клинические симптомы также продемонстрировали положительную динамику. Частота однородных серовато-белых выделений из влагалища снизилась с исходных 100% до 14,7% в первой группе, 3,2% во второй, 3,1% в третьей и 16,7% в четвертой через 14 дней после лечения. Аминотест стал отрицательным у 85,3% пациенток первой группы, 96,8% – второй, 100% – третьей и 86,7% – четвертой.

Микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму, выявила статистически значимое снижение частоты обнаружения ключевых клеток через 14 дней после лечения. Исходно они определялись у 29,4% пациенток в первой группе, 54,8% – во второй, 48,5% – в третьей и 43,3% – в четвертой. После лечения их частота составила в первой группе 2,9%, во второй и четвертой – 0%, в третьей – 3,1% ($p < 0,001$).

Микробиологическая характеристика вагинального микробиоценоза

Оценка состояния вагинального микробиоценоза методом полимеразной цепной реакции в реальном времени подтвердила статистически значимые различия не только в исходных параметрах между группами, но и в степени их динамики после терапии (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели вагинального микробиоценоза после терапии, lg ГЭ/мл

Группа	<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Atopobium vaginae</i>
1	6,4 (+2,0)	4,8 (-2,2)	5,0 (-1,8)
2	7,4 (+3,2)	3,2 (-4,1)	3,3 (-3,5)
3	7,2 (+3,3)	4,0 (-3,2)	3,8 (-3,1)
4	6,6 (+2,5)	3,7 (-3,3)	4,1 (-2,6)

Примечание: результаты количественного определения ДНК микроорганизмов после лечения представлены в виде медианы (Me); в скобках – изменение (Δ) относительно исходного уровня

Концентрация *Lactobacillus spp.* (медиана, lg ГЭ/мл) возросла с 4,4 до 6,4 в первой группе, с 4,2 до 7,4 во второй, с 3,9 до 7,2 в третьей, с 4,1 до 6,6 в четвертой. Концентрация *Gardnerella vaginalis* снизилась с 7,0 до 4,8 в первой

группе, с 7,3 до 3,2 во второй, с 7,2 до 4,0 в третьей, с 7,0 до 3,7 в четвертой. Концентрация *Atorobium vaginae* уменьшилась с 6,8 до 5,0 в первой группе, с 6,8 до 3,3 во второй, с 6,9 до 3,8 в третьей, с 6,7 до 4,1 в четвертой. Зафиксированные изменения во всех случаях статистически значимы ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ эффективности терапевтических схем

Сравнительная оценка эффективности различных терапевтических схем проводилась в динамике: через 14 дней, 3 и 6 месяцев после завершения лечения. Во всех сроках наблюдения статистически достоверное преимущество продемонстрировали вторая и третья группы (Рисунок 2).

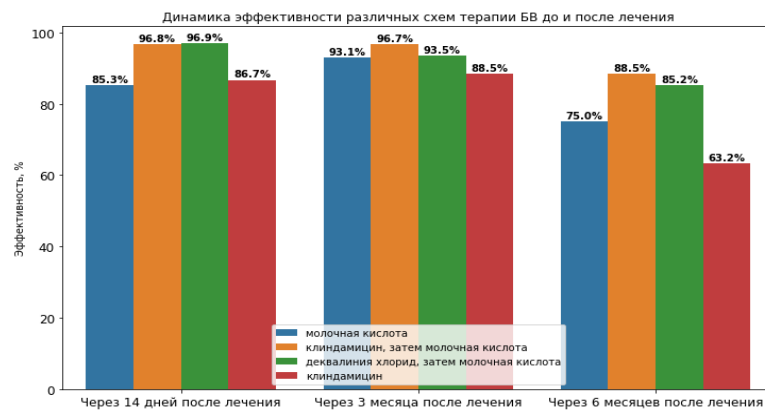


Рисунок 2 – Динамика эффективности различных схем терапии БВ

Через 14 дней после лечения по данным анализа по протоколу (РР) эффективность составила 96,8% во второй группе и 96,9% в третьей группе. Эти показатели достоверно превышали результаты монотерапии: 85,3% в первой группе и 86,7% в четвертой группе ($p < 0,001$).

При анализе по намерению лечить (ИТТ) с использованием бутстреп-метода эффективность через 14 дней составила 96,8% во второй группе, 93,9% в третьей, 85,3% в первой и 86,7% в четвертой. Преимущество двухэтапных схем лечения над одноэтапным сохраняло статистическую значимость ($p < 0,001$).

Через 3 месяца наблюдения эффективность по РР оставалась высокой: 96,7% во второй группе, 93,5% в третьей, 93,1% в первой и 88,5% в четвертой.

Анализ ИТТ через 3 месяца подтвердил сохраняющееся преимущество двухэтапных подходов с показателями 93,6% во второй группе, 87,9% в третьей, 79,4% в первой и 76,7% в четвертой соответственно ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

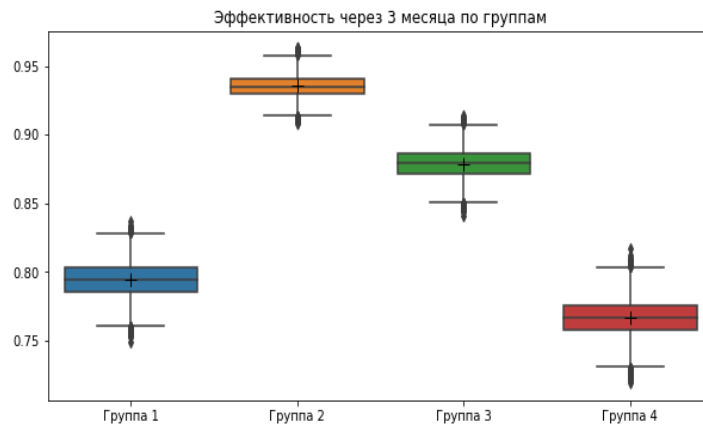


Рисунок 3 – Эффективность лечения БВ через 3 месяца
(анализ по намерению лечить)

Анализ отдаленных результатов через 6 месяцев по РР показал, что доля пациенток без рецидива составила 75% в первой группе, 88,5% во второй, 85,2% в третьей и 63,2% в четвертой ($p < 0,001$).

При анализе ИТТ эффективность через 6 месяцев составила 52,9% в первой группе, 74,2% во второй, 69,7% в третьей и 40,0% в четвертой; различия сохраняли статистическую значимость ($p < 0,001$) (Рисунок 4).

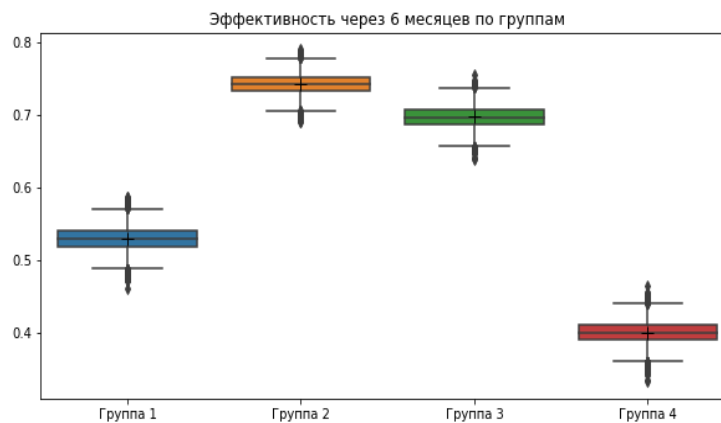


Рисунок 4 – Эффективность лечения БВ через 6 месяцев
(анализ по намерению лечить)

Анализ по доступным случаям (АСА) через 6 месяцев с применением бутстреп-метода также подтвердил преимущество двухэтапных подходов с показателями 82,1% и 74,2% против 58,1% и 46,2% ($p < 0,001$).

В ходе всего периода наблюдения отмечены единичные эпизоды кандидозного вульвовагинита: у 3,1% пациенток в третьей группе через 2 недели и у 3,3% во второй группе через 3 месяца после лечения.

Факторы, влияющие на риск рецидива БВ

Изучение влияния поведенческих факторов на риск рецидива, проведенное на основании анкетирования 116 пациенток, достигших клинического излечения, выявило выраженную зависимость от метода контрацепции. Среди женщин, систематически использовавших барьерные средства (презервативы), повторные эпизоды заболевания были зафиксированы лишь в 2,3% случаев. В то же время среди пациенток, применявших прерванный половой акт в качестве основного метода предохранения, частота рецидивов достигала 23,1%. Полученная разница является статистически значимой.

Другим значимым фактором, оказывающим влияние на состояние вагинального микробиоценоза, стало табакокурение. Сравнительный анализ исходных микроскопических показателей у пациенток с установленным статусом курения показал, что содержание лактобацилл в вагинальном отделяемом у курящих было достоверно ниже, чем у некурящих: $0,125 \pm 0,182 \times 10^5$ против $20,875 \pm 24,957 \times 10^5$ в поле зрения ($p < 0,001$).

Переносимость и безопасность лечения

Оценка переносимости терапии показала, что монотерапия молочной кислотой не сопровождалась развитием нежелательных явлений. При использовании схем, содержащих антимицробные компоненты, зафиксированы единичные случаи локальных реакций: незначительное жжение у одной пациентки во второй и четвертой группах (3,2% и 3,3% соответственно), не потребовавшее отмены лечения, а также в третьей группе у одной пациентки (3,0%) отмечено жжение умеренной интенсивности, приведшее к самостоятельному прекращению терапии. Все нежелательные явления носили

преходящий характер и не потребовали специального медицинского вмешательства.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. Джигладзе, В.М. Зуев, И.Д. Хохлова // **Журнал акушерства и женских болезней.** – 2022. – Т. 71. – № 6. – С. 63–70. [Scopus].

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

3. **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. [Scopus].

4. Альтернативные стратегии лечения бактериального вагиноза, включающие использование молочной кислоты, как потенциальное решение проблемы антибиотикорезистентности / **А.Д. Минакова**, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев, И.Д. Хохлова // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2025. – Т. 12. – № 1. – С. 84–91. [Scopus].

5. Антибиотики или антисептики: что выбрать для лечения бактериального вагиноза? / **А.Д. Минакова**, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев, И.Д. Хохлова // **Журнал акушерства и женских болезней.** – 2025. – Т. 74. – № 2. – С. 42–49. [Scopus]

6. Эффективность двухэтапной терапии бактериального вагиноза с применением клиндамицина и молочной кислоты / **А.Д. Минакова**, Т.А. Джибладзе, И.Д. Хохлова, В.М. Зуев // Материалы XXIX Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – Москва, 2023. – С. 79–80.

7. Применение антисептических средств в терапии бактериального вагиноза как возможный путь преодоления антибиотикорезистентности / **А.Д. Минакова**, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев, И.Д. Хохлова // Материалы XXX Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – Москва, 2024. – С. 104.

8. **Минакова, А.Д.** Оценка эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза с использованием молочной кислоты / А.Д. Минакова //

Сборник тезисов конкурса молодых ученых в рамках Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения». – Москва, 2024. – С. 22.

9. Двухэтапная терапия бактериального вагиноза с клиндамицином и молочной кислотой: путь к восстановлению / **А.Д. Минакова**, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев, И.Д. Хохлова // Материалы XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2025. – С. 331.

10. **Минакова, А.Д.** Потенциал молочной кислоты в терапии бактериального вагиноза: новые подходы и перспективы / **А.Д. Минакова** // Материалы II Сеченовского форума материнства и детства и конференции «Снегиревские чтения». – Москва, 2025. – С. 6.

11. **Минакова, А.Д.** Двухэтапная терапия бактериального вагиноза с использованием молочной кислоты: новые подходы к повышению эффективности лечения / **А.Д. Минакова**, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: тезисы научно-практической конференции. – Москва, 2025. – С. 193.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БВ – бактериальный вагиноз

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ППА – прерванный половой акт

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

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

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

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

рН – водородный показатель (кислотность среды)