

Возраст-ассоциированные особенности восстановления и поддержания влагалищной микробиоты при лечении инфекционных заболеваний женских половых органов

Ю.Э.Доброхотова[✉], Л.А.Озолина, К.Р.Бондаренко, И.А.Лапина, А.С.Дворников
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Вагинальный биотоп представляет собой динамически изменяющуюся по структуре микроэкоцистему в зависимости от возраста женщины, фазы менструального цикла, беременности и других факторов. К наиболее часто встречающимся инфекционным заболеваниям нижних отделов половых путей женщин репродуктивного возраста относятся бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, аэробный вагинит, смешанные инфекции, а также инфекции, передаваемые половым путем. В постменопаузе комплекс урогенитальных расстройств объединяется понятием «генитоуринарный синдром». Вне зависимости от возраста инфекции органов репродуктивного тракта сопровождаются повреждением вагинального эпителия и снижением пула лактобактерий. В кратком обзоре приводится обоснование необходимости патогенетической терапии, направленной на восстановление вагинального эпителия и поддержание роста лактобактерий во влагалище. Представлены данные по эффективности использования для этих целей вагинальных таблеток, содержащих *Lactobacillus acidophilus* KS400 и эстриол 0,03 мг в 1 таблетке (в течение 6 дней в репродуктивном возрасте и минимум 12 дней – в постменопаузе).

Ключевые слова: вагинальные инфекции, лактобактерии, эстриол, поддерживающая терапия.

[✉]pr.dobrohotova@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А., Бондаренко К.Р. и др. Возраст-ассоциированные особенности восстановления и поддержания влагалищной микробиоты при лечении инфекционных заболеваний женских половых органов. Гинекология. 2016; 18 (4): 32–38.

Age-associated features of recovery and maintenance of the vaginal microbiota in the therapy of the female genital tract infections

J.E.Dobrohotova[✉], L.A.Ozoliny, K.R.Bondarenko, I.A.Lapina, A.S.Dvornikov
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Vaginal biotope is a dynamically changing in structure microecosystem depending on the woman's age, menstrual cycle, pregnancy and other factors. In reproductive age the most common infections of the female lower genital tract are bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis, mixed infections and sexually transmitted diseases. In post-menopausal period urogenital disorders form in genitourinary syndrome. Independently of age urogenital infections accompanied with damage of vaginal epithelium and decreased lactobacilli level. In a brief review is discussed the rationale pathogenetic therapy aimed at restoring the vaginal epithelium and maintain the growth of lactobacilli in the vagina. Data for the efficiency use vaginal tablets containing *Lactobacillus acidophilus* KS400 estriol and 0.03 mg per tablet (for 6 days in the reproductive years and at least 12 days – in postmenopause) for these purposes are presented.

Key words: vaginal infections, lactobacilli, estriol, maintenance therapy.

[✉]pr.dobrohotova@mail.ru

For citation: J.E.Dobrohotova, L.A.Ozoliny, K.R.Bondarenko et al. Age-associated features of recovery and maintenance of the vaginal microbiota in the therapy of the female genital tract infections. Gynecology. 2016; 18 (4): 32–38.

Физиологическое функционирование репродуктивной системы на протяжении всей жизни женщины обеспечивается целым комплексом филогенетически сформированных анатомических, биохимических, иммунологических и других факторов. Поддержание микробиологического гомеостаза в нижних отделах полового тракта считается одним из ключевых протективных механизмов, препятствующих развитию инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. Однако, несмотря на относительную стабильность структуры вагинальной микробиоты, особенность влагалищного биотопа заключается в его строгой эстрогензависимости, что обуславливает количественные и качественные микробиологические изменения, а также сдвиги физико-химических параметров вагинальной среды в течение жизни (детский, пубертатный и репродуктивный периоды, беременность, постменопауза), в динамике менструального цикла, при использовании разных способов контрацепции (комбинированные оральные гормональные контрацептивы, внутриматочные устройства, спермициды и др.) [1]. Почти все физиологические или патологические изменения в женском организме характеризуются разной степенью эстрогенной насыщенности вагинального эпителия, которая, в свою очередь, детерминируется уровнем гормональной активности гонад. Эстрогены через α и β -рецепторы, экспрессированные на уникальном многослойном плоском неороговевающем влагалищном эпителии, стимулируют его пролиферацию и созревание, что в итоге создает оптимальные условия для доминирования лактофлоры во влагалище у

женщин в репродуктивном периоде. Созревание подразумевает трансформацию базальных и парабазальных клеток в обогащенные гликогеном промежуточные и поверхностные эпителиоциты, разрушение которых сопровождается высвобождением гликогена [2]. Последний, как известно, метаболизируется до глюкозы либо с помощью ферментативных систем вагинальных эпителиоцитов либо с участием энзимов разных видов *Lactobacillus* spp. На следующем этапе глюкоза в результате брожения превращается в конечный продукт лактат (молочную кислоту), накопление которого приводит к снижению pH (3,8–4,2) влагалищной среды, делая ее непригодной для роста и развития большинства условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, вирусов, грибов. Таким образом, в результате целого ряда биохимических реакций, сложных межмолекулярных взаимодействий, триггерами которых являются эстрогены, реализуется защитная функция *Lactobacillus* spp. для вагинального биотопа и всей женской репродуктивной системы в целом [1, 2]. В настоящее время установлено, что в условиях нормы во влагалище доминируют один или два вида из комплекса *Lactobacillus acidophilus*, который, согласно современной таксономической классификации, включает в себя несколько видов, в том числе собственно *L. acidophilus*, а также *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus johnsoni*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus amyolyticus*, *Lactobacillus gallinarium* [3]. *Lactobacillus* spp. относят к симбионтам, которые выделяются из вагинального биотопа здоровых женщин репродуктивного возраста в concentra-

ции 10^7 – 10^8 КОЕ/мл влагалищных выделений. *Lactobacillus* spp. участвуют в регуляции вагинального микробиоценоза в кооперации с локальными неадаптивными факторами иммунной системы. В результате взаимодействия секретлируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемого *Lactobacillus* spp. пероксида водорода и хлоридов образуется хлорноватистая кислота – оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью. Мурамилпептид клеточной стенки *Lactobacillus* spp. стимулирует систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение синтеза секреторных иммуноглобулинов. Молочная кислота как продукт метаболизма *Lactobacillus* spp. обладает выраженными антагонистическими свойствами по отношению к разным инфекционным патогенам. Кроме того, наличие высокой адгезивной активности у *Lactobacillus* spp. конкурентно препятствует фиксации условно-патогенных микроорганизмов к влагалищному эпителию, а способность *Lactobacillus* spp. к секреции антимикробных соединений – бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ – подавляет рост условно-патогенных бактерий [1–3].

По мере физиологического возрастного угасания эстрогенпродуцирующей функции яичников изменяются состояние влагалищного эпителия и состав вагинальной микробиоты. В результате недостатка эстрогенов блокируется процесс созревания эпителиоцитов, исчезают потенциальные источники гликогена – промежуточные и поверхностные клетки вагинального эпителия. Отсутствие питательного субстрата для лактофлоры приводит к существенному ее сокращению в пределах вагинального биотопа, снижению локальной концентрации молочной кислоты, повышению pH влагалищной среды и заселению влагалища разными видами условно-патогенных (чаще – аэробных или факультативно-анаэробных) микроорганизмов [4].

При развитии инфекционных заболеваний полового тракта в разные возрастные периоды, которые кардинально отличаются параметрами «нормы» в отношении влагалищного биотопа, применяются разные лечебные подходы, направленные на поддержание и восстановление вагинальной микробиоты.

По разным данным, структура инфекционных заболеваний половых органов (бактериальной этиологии) среди женщин фертильного возраста выглядит приблизительно следующим образом: 1-е место по частоте встречаемости принадлежит бактериальному вагинозу – БВ (30–40%), немного реже регистрируется кандидозный вульвовагинит – КВВ (20–30%), на аэробный вагинит – АВ и смешанные инфекции также приходится около 20–30% случаев всех обращений, а 5–10% – занимают инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [5–8].

В настоящее время при выявлении инфекционных заболеваний органов репродукции у пациентки для назначения терапии необходимо руководствоваться клиническими протоколами (рекомендациями), в которых, к сожалению, пока не представлены все синдромы и нозологические формы существующих урогенитальных инфекций [9].

Как известно, под БВ понимают невоспалительный инфекционный синдром, характеризующийся замещением *Lactobacillus* spp. на условно-патогенные, преимущественно анаэробные микроорганизмы, такие как *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, BVAB1 (*Bacterial Vaginosis Associated Bacteria*), BVAB2, BVAB3, *Megasphaera type 1*, *Megasphaera type 2*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Eggerthella* spp., *Leptotrichia amnionii*, *Sneathia sanguinegens*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella buccalis-like*, *Prevotella* spp. [10]. Особенность БВ заключается в его склонности к частому рецидивированию, поскольку показано, что у 70% женщин в течение 9 мес после, казалось бы, успешно проведенной терапии вновь регистрируется рецидив инфекции [6]. Основной причиной неэффективности лечения БВ считают способность БВ-ассоциированных микроорганизмов в естественных условиях обитания формировать бактериальные биопленки. Установлено, что биопленки при БВ структурно представлены двумя видами – *G. vaginalis* (60–95% от массы биопленки) и *A. vaginae* (1–40% биопленки) [11]. При этом только до 5% от массы биопленки

при БВ приходится на другие БВ-ассоциированные виды и некоторые виды *Lactobacillus* spp. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Общества акушеров-гинекологов [9] лечебные мероприятия при БВ включают в себя системное или топическое (интравагинальное) применение клиндамицина либо метронидазола на I этапе терапии, направленном на подавление избыточной колонизации влагалища БВ-ассоциированными анаэробами с последующим восстановлением нормобиоты путем локального использования живых ацидофильных бактерий. Однако противорецидивная терапия указанного синдрома не описывается ни одним клиническим руководством в мире, что диктует необходимость поиска лекарственных препаратов, направленных на длительное поддержание гомеостаза в пределах вагинального биотопа.

КВВ – это инфекционное заболевание, в основе которого лежит воспаление влагалища и вульвы, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Самым частым возбудителем КВВ (80–90% всех случаев) считается *Candida albicans*, на *Non-C. albicans*-виды приходится, по разным данным, от 5 до 25% всех случаев КВВ [7]. При КВВ колонизация влагалища *Lactobacillus* spp. может быть не нарушена, за исключением тех ситуаций, когда причиной развития КВВ стал прием антибиотиков, спектр действия которых включает разные виды *Lactobacillus* spp. Лечение КВВ, согласно Федеральным клиническим рекомендациям [9], проводится с помощью системных или местных антимикотиков при неосложненном течении заболевания либо посредством полиеновых противогрибковых препаратов в случаях выделения *Non-C. albicans*-видов. Рецидивирующее течение КВВ, которое встречается у 5–8% женщин, требует длительного (в течение 6 мес) применения антимикотиков.

Новым термином АВ обозначают синдром, в основе которого лежит нарушение баланса эндогенной вагинальной микрофлоры на сторону снижения количества *Lactobacillus* spp. и увеличения аэробных бактерий в сочетании с развитием местной воспалительной реакции. Основными возбудителями АВ выступают чаще всего бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. Стандартизированные схемы терапии АВ не разработаны; по данным литературы, при верификации синдрома АВ назначается антибактериальная терапия (АБТ) в соответствии с результатами исследования на антибиотикочувствительность этиологически значимых выделенных бактерий [5].

К возбудителям ИППП относят облигатно-патогенные микроорганизмы, такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Treponema pallidum*. Вызываемые указанными патогенами заболевания имеют целый ряд серьезных медико-социальных последствий, прежде всего связанных с возникновением проблем в реализации женщиной ее репродуктивных планов, а также с развитием угрожающих жизни состояний (тубоовариальный абсцесс, тазовый перитонит и др.) [8]. Этиотропная АБТ ИППП проводится в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Общества акушеров-гинекологов и дерматовенерологов препаратами разных фармакологических групп, большинство из которых негативно воздействует на микробиоту нижних отделов половых путей, смещая баланс в сторону увеличения удельного веса условно-патогенных микроорганизмов.

Таким образом, лечение инфекционных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста всегда подразумевает назначение антибактериальных препаратов, направленных в случаях с инфекциями, вызванными эндогенной вагинальной микрофлорой (БВ, АВ, ВВК), на снижение уровня колонизации инфекта во влагалище, а в других случаях с инфицированием абсолютными патогенами (ИППП) – на полную эрадикацию возбудителя.

При этом состояние «защитной» лактофлоры в условиях избыточной колонизации вагинального биотопа условно-патогенными микроорганизмами или при контаминации облигатными патогенами может несколько отличаться: в 1-м случае чаще всего имеет место быть сокращение численности *Lactobacillus* spp. (за исключением

КВВ), а во 2-м случае – уровень *Lactobacillus* spp. во влагалище может соответствовать физиологическому. Назначение же антибиотиков широкого спектра действия, как известно, в большинстве случаев снижает уровень колонизации влагалища *Lactobacillus* spp., что потенциально может привести к ускоренному заселению влагалищной микроэкосистемы «выжившими» в процессе АБТ условно-патогенными микроорганизмами и дрожжеподобными грибами, которые вновь способны инициировать развитие инфекционного процесса во влагалище.

В постменопаузе, как правило, первичной причиной вагинальных инфекций является прогрессирующее снижение уровня эстрогенов в организме женщины, что, в свою очередь, приводит к истончению (гипо- и атрофии) вагинального эпителия, исчезновению «протективной составляющей» микробиоты, *Lactobacillus* spp. и как следствие – нарушению барьерной функции влагалищной стенки, через которую без затруднений условно-патогенные микроорганизмы могут проникнуть за пределы влагалища. Последнее клинически может проявляться симптомами рецидивирующего вагинита, цистита, уретрита. Более того, в условиях стойкого эстрогенного дефицита нарушаются иннервация, кровоснабжение (трофика) «газовой диафрагмы», развивается пролапс гениталий, появляется «зияние половой щели», что еще более усугубляет сдвиги в структуре вагинальной микробиоты. В результате у женщины формируется генитоуринарный менопаузальный синдром – ГУМС (genitourinary syndrome of menopause), при котором помимо вагинальных симптомов (жжение, дискомфорт во влагалище, диспаурения) существенно снижается сексуальная активность и падает качество жизни. Этиотропная терапия ГУМС заключается в поддержании локальной эстрогенной насыщенности нижних отделов урогенитального тракта для восстановления структуры и функции влагалища и его микробиоты [4].

Таким образом, вне зависимости от возраста женщины подавление пула симбиотных *Lactobacillus* spp. может сопровождать любое инфекционное заболевание органов репродуктивной системы, только при одних инфекциях их снижение является патогенетическим звеном его развития, а при других – последствием этиотропной АБТ. В этой связи для повышения эффективности стандартной терапии и обеспечения стойкого гомеостаза в пределах вагинального биотопа целесообразно предусмотреть включение в схему лечения средств, способствующих быстрому восстановлению и длительному поддержанию влагалищной лактофлоры [12]. Для этих целей в ряде российских и зарубежных исследований последних лет, посвященных сравнительной эффективности и безопасности лекарственной терапии инфекций урогенитального тракта, рассматривается использование препаратов, содержащих *Lactobacillus* spp. и ультранизкие дозы эстрогенов. Один из таких лекарственных препаратов зарегистрирован на территории Российской Федерации и выпускается в виде таблеток для интравагинального применения, содержащих лиофилизированный штамм жизнеспособных лактобактерий *L. acidophilus* KS400 и эстриол в количестве 0,03 мг в 1 таблетке [13].

Особенностью штамма *L. acidophilus* KS400 является то, что наряду со всеми «полезными» пробиотическими свойствами, которые характерны для «нативных» вагинальных лактобактерий (высокая адгезивная способность, продукция перекиси водорода, бактериоцинов, участие в выработке молочной кислоты, стимуляция системы локального иммунитета), при совместном культивировании *in vitro* установлено его ингибирующее влияние на многие условно-патогенные микроорганизмы [14], а также *S. albicans*, это позволяет использовать указанный пробиотический штамм топически, в отличие от многих других пробиотиков. Совместно с интравагинальной трансплантацией ацидофильных *Lactobacillus* spp. патогенетически обоснованным считается введение ультранизких доз эстрогенов с целью создания «пищевых субстратов» для вводимого штамма *Lactobacillus* spp. в эпителиоцитах, что может обеспечить их лучшую «приживаемость». Как упоминалось ранее, эстрогены индуцируют созревание вагинального эпи-

телиа, но при этом существуют риски стимулирующего действия экзогенных эстрогенов на эндометрий с формированием атипической гиперплазии, риска канцерогенного влияния на молочные железы (МЖ). В отличие от других эстрогенов для эстриола характерны непродолжительное взаимодействие с ядерными структурами (не более чем 1–4 ч), после чего комплекс выводится из клетки и распадается, низкое сродство к белкам плазмы, а также ускоренный метаболический клиренс, что в совокупности практически исключает длительное стимулирующее воздействие на остальные эстрогензависимые органы. При интравагинальном применении гораздо меньше эстриола подвергается метаболизму, чем при приеме внутрь, и только 20% принятой дозы появляется в виде неконъюгированных стероидов в крови [15]. Хотя некоторые работы не исключают наличие стимулирующего влияния эстриола на эндометрий, более поздние исследования подтвердили безопасность эстриола при долгосрочном наблюдении: было показано, что интравагинальное использование эстриола женщинами в постменопаузе в течение 6–24 мес не вызывало пролиферации эндометрия [16].

Учитывая дозозависимое воздействие эстрогенов на организм, предпочтительным становится применение минимальных доз эстриола, которые способны восстанавливать вагинальный эпителий без негативного воздействия на другие органы-мишени.

В целом эффективность вагинальных таблеток, содержащих *L. acidophilus* KS400 и 0,03 мг эстриола, обусловленная синергическим взаимодействием компонентов, и их безопасность были продемонстрированы в клинических исследованиях с участием 1715 пациенток, при этом только у 46 женщин удалось зарегистрировать побочные реакции (2,7%), однако ни одна из них не относилась к категории серьезных. Преимущественно побочные эффекты носили временный характер, возникали в начале терапии и ограничивались локальными проявлениями (жжение, раздражение, зуд, местные аллергические реакции и покраснения). О развитии типичных эстрогенобусловленных побочных эффектов не сообщалось [13].

Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование для оценки эффективности 6-дневного протокола использования комбинированного препарата (*L. acidophilus* KS400 и 0,03 мг эстриола) по сравнению с плацебо у пациенток с БВ. Через 4 нед на основании клинико-лабораторного обследования было установлено, что частота излечения в группе женщин, принимавших дополнительно пробиотик-эстриол, составила 88%, это достоверно четырехкратно превышало долю здоровых в группе плацебо (22%) [17].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании изучали эффективность комбинированного препарата (*L. acidophilus* KS400 – 0,03 мг эстриол) при восстановлении физиологических параметров микроэкосистемы влагалища у пациенток после этиотропного антибактериального (антимикотического) лечения по поводу вагинальных инфекций разной этиологии (БВ, КВВ, трихомониаз и смешанные инфекции), 354 женщины репродуктивного периода и постменопаузы за 2–3 дня до окончания противoinфекционной терапии были разделены на две группы: представители основной группы продолжили курс лечения с использованием пробиотик-эстриолсодержащего препарата (*L. acidophilus* KS400 – 0,03 мг эстриол), а другая часть пациенток применяла плацебо. Было показано, что назначение комбинации пробиотика и эстриола значительно улучшает микробиологические показатели состояния вагинального микробиоценоза. Кроме того, частота рецидивов при последующем наблюдении в основной группе была несколько ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо – 19/239 (7,9%) и 15/119 (12,6%) соответственно [18].

Лекарственный препарат, содержащий *L. acidophilus* KS400 и 0,03 мг эстриола (Гинофлор Э), в соответствии с клиническими рекомендациями ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России 2016 г. «Диагностика и терапия женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом

в пери- и постменопаузе» назначается в качестве поддерживающей терапии для местного лечения вульвовагинальной атрофии как самостоятельно, так и в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией при ее недостаточном влиянии на урогенитальный тракт [19]. Несмотря на то что концентрация эстрогенов в вагинальных таблетках Гинофлор Э в 16–32 раза меньше таковой в составе других эстрогенсодержащих влагалищных препаратов (0,5–1 мг), по степени воздействия на пролиферацию и созревание вагинального эпителия у женщин с атрофическими процессами в нижних отделах урогенитального тракта ультранизкие и стандартные эстриолсодержащие вагинальные препараты продемонстрировали абсолютную сопоставимость [20]. При практически идентичной эффективности указанных средств ряд исследований доказывает высокий профиль безопасности длительного использования ультранизких доз эстриола (0,03 мг) при лечении вульвовагинальной атрофии, коррекция которой требует продолжительных курсов. Ранее установлено, что интравагинальное введение любой дозы эстриола повышает сывороточные уровни эстрогенов, что, по некоторым данным, в свою очередь, в постменопаузе запускает и поддерживает рост злокачественных новообразований МЖ. Так, было показано, что применение Гинофлор Э у женщин с раком МЖ ежедневно в течение 28 дней, с последующей поддерживающей терапией на протяжении 8 нед (3 раза в неделю) не вызывает увеличения сывороточных концентраций эстриола и эстрона, а уровень эстриола в сыворотке остается в диапазоне малых или переходных значений, что не повышает риск канцерогенеза в ткани МЖ [21].

Таким образом, бактериальные инфекции нижних отделов урогенитального тракта женщины вне зависимости от ее принадлежности к разным возрастным группам сопровождаются умеренным или выраженным снижением колонизации вагинального биотопа лактобациллярной микрофлорой, это требует дополнительного включения в лечебные схемы пробиотических культур *Lactobacillus* spp. Установлено, что одновременное использование с пробиотическими штаммами *Lactobacillus* spp. ультранизких доз эстриола существенно сокращает сроки «микробиологического» восстановления вагинального биотопа, способствует быстрому регрессу симптомов и длительной клинико-лабораторной ремиссии с минимальной вероятностью возникновения нежелательных явлений или серьезных побочных эффектов. Различие заключается в том, что в репродуктивный период жизни при удовлетворительной эстрогенной насыщенности организма достаточным считают 6-дневный курс терапии пробиотик-эстриолсодержащих препаратов, в то время как менопаузальные расстройства требуют более длительного (минимум 12-дневного) локального возмещения эстрогенного дефицита.

Литература/References

1. Бондаренко КР, Озолина ЛА, Бондаренко ВМ. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2014; 8: 127–32. / Bondarenko KR, Ozolina LA, Bondarenko VM. *Patogeneticheskie aspekty disbioza vlagalishcha i sovremennyye vozmozhnosti ego korrektsii. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 8: 127–32. [in Russian]
2. Сидорова ИС., Воробьев АА, Боровкова ЕИ. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2005; 2: 7–9. / Sidorova IS, Vorob'ev AA, Borovkova EI. *Mikrobiotsenoz polovykh putei zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Akusherstvo i ginekologiya*. 2005; 2: 7–9. [in Russian]
3. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br J Obstet Gynaecol* 2011; 118 (5): 533–49.
4. Глазунова АВ, Юренева С.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни

- женщин. *Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии. Акушерство и гинекология*. 2014; 11: 29–33. / Glazunova AV, Iurenova SV. *Rasprostranennost' vul'vovaginal'noi atrofi i ee vliyanie na kachestvo zhizni zhenshchin. Voprosy terminologii i bezopasnosti lokal'noi gormonal'noi terapii. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 11: 29–33. [in Russian]
5. Donders GG. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109: 34–43.
 6. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006; 193 (11): 1478–86.
 7. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369: 1961–71.
 8. Рахматулина МР. Эффективность, безопасность и переносимость антимикробных препаратов в терапии ассоциированных урогенитальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 95–100. / Rakhmatulina MR. *Effektivnost', bezopasnost' i perenosimost' antimikrobnyykh preparatov v terapii assotsirovannykh urogenital'nykh infektsii. Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 1: 95–100. [in Russian]
 9. Российское общество акушеров-гинекологов. *Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины: клинические рекомендации*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Diagnostika i lechenie zabolevaniy, soprovozhdaemykh patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putei zhenshchin: klinicheskie rekomendatsii*. М: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
 10. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3270–6.
 11. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1013–23.
 12. Бондаренко ВМ. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2013; 13: 77–87. / Bondarenko VM. *Obosnovanie i taktika naznacheniya v meditsinskoj praktike razlichnykh form probioticheskikh preparatov. Farmateka*. 2013; 13: 77–87. [in Russian]
 13. Unlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011; 12 (4): 239–46.
 14. Kanne B, Beyerle-Müller HL, Patz B, Wackerle L. Die antibiotische Aktivität der Döderleinsflora zur lokalen Behandlung vaginaler Infektionen mit lebensfähigen Döderleinkernen und Estriol. *Jatros Gynäkologie* 1986; 2: 3–28.
 15. Балан ВЕ. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. *Consilium medicum*. 2003; 5 (7): 413–7. / Balan VE. *Printsipy zamestitel'noi gormonoterapii urogenital'nykh rasstroistu. Consilium medicum*. 2003; 5 (7): 413–7. [in Russian]
 16. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009; 12: 91–105.
 17. Parent D, Bossens M, Bayot D et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously applied Lactobacilli acidophili and a low dose of estriol. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 68–73.
 18. Ozkinay E, Terek MC, Yayci M et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG* 2005; 112: 234–40.
 19. Юренева С.В., Ермакова ЕИ, Глазунова АВ. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016; 5: / Iurenova SV, Ermakova EI, Glazunova AV. *Diagnostika i terapiya genitourinarnogo menopauzal'nogo sindroma u patsientok v peri- i postmenopauze (kratkie klinicheskie rekomendatsii). Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5. [in Russian]
 20. Kanne B, Jenny J. Local administration of low-dose estriol and vital Lactobacillus acidophilus in postmenopause. *Gynäkol Rundsch* 1991; 31: 7–13.
 21. Donders G et al. Ultra-low-dose estriol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145 (2): 371–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru
 Озолина Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ozolina@yandex.ru
 Бондаренко Карина Рустановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: karinabond@mail.ru
 Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: doclapina@mail.ru
 Дворников Антон Сергеевич – д-р мед. наук, доц., проф. каф. дерматовенерологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dvornikov_as@rsmu.ru