

Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател+нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование

О.А. Пустотина^{✉1}, В.В. Демкин^{2,3}, М.А. Терехов¹, Ф.М. Одинаева⁴, О.Ш. Гуськова⁵, Д.Р. Караева⁶, А.А. Казаков^{2,3}, Е.А. Вершинина³, С.И. Кошечкин⁷

¹ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «НаноДиагностика», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ Московской области «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ООО «Нобиас Технолджис», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность терапии бактериального вагиноза (БВ) комплексом нифурател+нистатин и ее влияние на лактобактериальный профиль (ЛБП) во влагалище.

Материалы и методы. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включало 41 пациентку с диагнозом БВ (основная группа), которые получали лечение вагинальными капсулами, содержащими 500 мг нифуратела и 200 000 МЕ нистатина (Макмирор® Комплекс). Эффективность оценивали в течение 2 нед и через 4–6 нед после лечения на основании клинических данных (отсутствия патологических выделений). Лактобактериальный индекс (ЛИ) – долю лактобактерий в общей бактериальной массе, а также частоту встречаемости *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* оценивали методом полимеразной цепной реакции до лечения БВ, в течение 2 и через 4–6 нед после окончания терапии, а также в группе контроля. Дополнительно определяли уровень вагинального pH. Группу контроля для сравнительной оценки ЛБП составили 25 здоровых женщин.

Результаты. Клиническое выздоровление достигнуто у всех пациенток основной группы, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения. У всех пациенток данной группы исходно определены лактобактерии в количестве 0,01–100% общей бактериальной массы, но в среднем ниже, чем в группе контроля. Частота выявления лактобактерий в группе контроля являлась относительно равномерной с небольшим доминированием *L. crispatus*, с частым определением 2 видов в пробах и высоким ЛИ (>70%) у 80% женщин. До лечения в основной группе большинство вагинальных образцов содержало 1 вид лактобактерий, 40% имело ЛИ<70%, в 62,5% выявлялись *L. iners*. В течение 2 нед после лечения БВ ЛБП существенно не изменился, а через 4–6 нед стал сопоставимым с таковым в группе контроля. С восстановлением ЛБП ассоциировалось снижение показателя pH. Тем не менее строгой корреляции между ЛИ и отдельными видами лактобактерий в пробах с наличием или отсутствием БВ не обнаружено.

Заключение. Применение комплекса нифурател+нистатин показало высокую эффективность в лечении пациенток с БВ. Не выявлено негативного влияния проводимого лечения на ЛБП, который непосредственно после лечения существенно не отличался от исходного, но через 4–6 нед самостоятельно восстанавливался, достигая по видовому составу и ЛИ сопоставимых показателей с группой клинически здоровых женщин.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лактобактерии, лактобактериальный индекс, комплекс нифурател+нистатин, Макмирор Комплекс

Для цитирования: Пустотина О.А., Демкин В.В., Терехов М.А., Одинаева Ф.М., Гуськова О.Ш., Караева Д.Р., Казаков А.А., Вершинина Е.А., Кошечкин С.И. Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател+нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование. Гинекология. 2025;27(1):27–36. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203151

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: pustotina@gmail.com

Демкин Владимир Витальевич – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «НаноДиагностика», рук. ресурсного центра клеточных и генных технологий ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»

Терехов Матвей Анатольевич – соискатель каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева»

Одинаева Фарзона Махмадалиевна – врач – акушер-гинеколог женской консультации №9 ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»

Гуськова Ольга Шарафоновна – врач – акушер-гинеколог филиала женской консультации ГБУЗ МО ООБ

Караева Диана Руслановна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог женской консультации №6 ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова»

[✉]Olga A. Pustotina – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

Vladimir V. Demkin – Cand. Sci. (Med.), NanoDiagnostics LLC, National Research Center “Kurchatov Institute”. ORCID: 0000-0002-3408-6100

Matvei A. Terekhov – Applicant, Inozemtsev Academy of Medical Education. ORCID: 0000-0002-4259-7234

Farzona M. Odinaeva – obstetrician-gynecologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”

Olga Sh. Gus'kova – obstetrician-gynecologist, Odintsovo Regional Hospital

Diana R. Karaeva – Cand. Sci. (Med.), Vorohobov's City Clinical Hospital No. 67

Assessment of the lactobacillus profile after treatment of bacterial vaginosis using the combination of nifuratel+nystatin: A multicenter prospective observational controlled study

Olga A. Pustotina^{✉1}, Vladimir V. Demkin^{2,3}, Matvei A. Terekhov¹, Farzona M. Odinaeva⁴, Olga Sh. Gus'kova⁵, Diana R. Karaeva⁶, Andrey A. Kazakov^{2,3}, Elena A. Vershinina³, Stanislav I. Koshechkin⁷

¹Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia;

²NanoDiagnostics LLC, Moscow, Russia;

³National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

⁵Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia;

⁶Vorohobov's City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia;

⁷Nobias Technologies LLC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of treatment of bacterial vaginosis (BV) with the nifuratel+nystatin complex and its effect on the lactobacillus profile (LBP) in the vagina.

Materials and methods. A multicenter, prospective, observational study included 41 patients diagnosed with BV (main group) who were treated with vaginal capsules containing 500 mg of nifuratel and 200,000 IU of nystatin (Macmiror® Complex). Efficacy was assessed at 2 weeks and 4–6 weeks after treatment based on clinical data (absence of pathological discharge). The control group for the comparative assessment of LBP included 25 healthy women. Lactobacillus index (LI, the proportion of lactobacilli in the total bacterial mass) and the abundance of *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, and *L. iners* were assessed using a polymerase chain reaction before treatment with BV, at 2 weeks and 4–6 weeks after the end of therapy, as well as in the control group. Additionally, the vaginal pH level was measured.

Results. Clinical recovery was achieved in all main group patients and persisted throughout the observation. In all patients in this group, lactobacilli comprised 0.01–100% of the total bacterial mass. The frequency of lactobacilli species in the control group was relatively uniform, with a relatively uniform abundance of lactobacilli and a slight dominance of *L. crispatus*, with frequent isolation of two species in samples and high LI (>70%) in 80% of females. Before treatment in the main group, the majority of vaginal samples contained one species of lactobacilli; 40% had LI<70%, and in 62.5%, *L. iners* was isolated. LBP did not change significantly within 2 weeks after treatment, and after 4–6 weeks, it became comparable to that in the control group. A decrease in pH was associated with LBP recovery. However, there was no strong correlation between LI and individual species of lactobacilli in samples with or without BV.

Conclusion. Nifuratel+nystatin complex is highly effective in BV treatment. The treatment had no adverse effect on LBP, which did not differ significantly immediately after treatment compared to the baseline. However, 4–6 weeks after the treatment, LBP recovered spontaneously, reaching comparable indicators with a group of clinically healthy females regarding species composition and LI.

Keywords: bacterial vaginosis, lactobacilli, lactobacillus index, nifuratel+nystatin complex, Macmiror Complex

For citation: Pustotina OA, Demkin VV, Terekhov MA, Odinaeva FM, Gus'kova OSh, Karaeva DR, Kazakov AA, Vershinina EA, Koshechkin SI. Assessment of the lactobacillus profile after treatment of bacterial vaginosis using the combination of nifuratel+nystatin: A multicenter prospective observational controlled study. Gynecology. 2025;27(1):27–36. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203151

Актуальность

В вагинальной микробиоте большинства женщин репродуктивного возраста доминируют лактобактерии, которые играют ключевую роль в защите экосистемы влагалища. Для этого лактобактерии задействуют несколько механизмов, среди которых конкурентное устранение патогенных микроорганизмов, модуляция иммунного ответа хозяина, выработка антибактериальных соединений, таких как молочная кислота (МК), перекись водорода и бактериоцины, что, соответственно, снижает риск развития инфекций, передаваемых половым путем, и бактериального вагиноза (БВ) [1].

Изменение микробной экосистемы влагалища часто приводит к дефициту лактобактерий и обычно сопровождается избыточным ростом анаэробной микрофлоры [2–4].

В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что не все виды лактобактерий способны поддерживать микробное сообщество в стабильном состоянии. Наиболее распространенными лактобациллами, обнаруженными во влагалище, являются *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* [5]. Особенности распространения и их индивидуальная роль в поддержании здоровья влагалищной экосистемы остаются неясными и продолжают быть предметом исследования. Кроме того, основные виды вагинальных лактобактерий по-разному реагируют на экологические и физиологические изменения [3]. Считается, что доминирование *L. crispatus* – один из факторов стабильности вагинального микробиома, а доминирование *L. iners* – фактор риска развития БВ. При этом существуют и другие

Казakov Андрей Аркадьевич – ООО «НаноДиагностика», вед. инженер ресурсного центра клеточных и генных технологий ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»»

Вершинина Елена Артемовна – студентка ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»»

Кошечкин Станислав Игоревич – канд. биол. наук, дир. по науке ООО «Нобиаз Технологии»

Andrey A. Kazakov – NanoDiagnostics LLC, Leading Engineer, National Research Center "Kurchatov Institute". ORCID: 0000-0002-5559-6003

Elena A. Vershinina – Student, National Research Center "Kurchatov Institute"

Stanislav I. Koshechkin – Cand. Biol. (Sci.), Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0002-7389-0476

виды лактобактерий, чей вклад в здоровье вагинальной микробиоты составляет предмет дискуссии [5]. Более того, в последние годы вагинальный зубиоз рассматривается как присутствие во влагалище полезной микробиоты, продуцирующей МК преимущественно, но не исключительно, из рода *Lactobacillus* [6].

Как правило, лечение БВ противомикробными препаратами сопровождается изменением содержания лактобактерий, необходимого для поддержания микробной экосистемы влагалища и профилактики рецидивов. В связи с этим изучение распространения и количественная характеристика лактобактерий на видовом уровне до и после лечения дисбиотических состояний, выделение видов лактобактерий, характеризующих восстановление стабильного «здорового» вагинального микробного сообщества после терапии БВ, являются актуальной задачей.

Цель исследования – оценить эффективность терапии БВ местным антимикробным препаратом (комплексом нифурател+нистатин) и ее влияние на лактобактериальный профиль (ЛБП) во влагалище с выделением и оценкой видового и количественного состава лактобактерий в микробном сообществе влагалища.

Материалы и методы

Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование проведено на базе 4 женских консультаций г. Москвы с 15 марта 2023 по 28 сентября 2024 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и другими законодательными, нормативными документами РФ. В основную группу вошла 41 пациентка 18–45 лет с жалобами на патологические выделения из половых путей и с установленным диагнозом БВ. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease – ISSVD) [7] диагноз БВ устанавливали на основании критериев Амсея [8] при наличии 3 из 4 перечисленных признаков:

- 1) гомогенные жидкие выделения из половых путей белого-серого цвета;
- 2) аминный или рыбный запах выделений;
- 3) pH влагалища $\geq 4,5$;
- 4) обнаружение «ключевых клеток» при микроскопии нативного или окрашенного по Граму вагинального мазка.

Группу контроля составили 25 клинически здоровых пациенток с отсутствием патологических выделений из половых путей.

Критерии не включения: онкологическое заболевание за последние 3 года, острое воспалительное заболевание органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальные расстройства, связанные с менопаузой, ВИЧ-инфекция в анамнезе, любые операции за последние 3 мес, психиатрические заболевания в анамнезе, тяжелые соматические/гинекологические заболевания или любые факторы, которые, по мнению врача, могут препятствовать включению пациентки в исследование, гиперчувствительность к любому компоненту используемых препаратов, прием системных или местных антимикробных препаратов, глюкокортикоидов и иммуномодуляторов в течение 1 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании, развитие одного из критериев не включения во время участия в исследовании, нарушение процедур протокола, развитие нежелательного явления (НЯ), сопряженного с высоким риском для здоровья пациентки.

После подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании пациенткам основной группы по усмотрению врача назначали лекарственный препарат в виде вагинальных капсул, содержащий 500 мг нифуратела и 200 000 МЕ нистатина (Макмирор® Комплекс, Polichem S.r.l., Италия), 1 раз в сутки на ночь в течение 8 дней. Дополнительно пациентки получали рекомендации по исключению использования агрессивных и раздражающих веществ для гигиены интимной зоны. Правильная гигиена с применением специальных средств, поддерживающих нормальный уровень pH вульвы, естественный уровень увлажнения и не нарушающих микробиоту в интимной зоне, – важное звено профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [9–11].

Методы исследования

У пациенток основной группы и группы контроля выполняли сбор анамнеза, жалоб, клинических данных, гинекологический осмотр, измерение pH влагалища, аминный тест, микроскопию нативного мазка или мазка, окрашенного по Граму, забор мазков из влагалища для исследования ЛБП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На всех визитах комплексно оценивали состояние, на визитах 2 и 3 – симптомы НЯ (в том числе время их возникновения и выраженность).

Лабораторное исследование

Исследование ЛБП в вагинальных мазках проводили в лаборатории ООО «НаноДиагностика» (г. Москва). Вагинальные мазки забирали в транспортную среду «Прямая ПЦР» для научного применения (ООО «НаноДиагностика»), обеспечивающую сохранность ДНК в течение по крайней мере 30 дней при $+4^{\circ}\text{C}$. ДНК из клинического материала выделяли в соответствии со следующим протоколом: к объем биоматериала в транспортной среде добавляли равный объем лизирующего буфера «Прямая ПЦР» для научного применения (ООО «НаноДиагностика»). К смеси добавляли 1 единицу протеиназы К, перемешивали на вортексе и термостатировали при 55°C 15 мин и затем при 95°C еще 15 мин. После инкубации перемешивали на вортексе, центрифугировали 2 мин при 12 500 об/мин, а аликвоты по 5 мкл использовали в реакции ПЦР.

Общее содержание бактерий (общей бактериальной массы – ОБМ) и общее содержание лактобактерий определяли методом мультиплексной количественной ПЦР в реальном времени в одной ячейке с использованием тест-системы «Лактоиндекс В rplK» для научного применения (ООО «НаноДиагностика»). Относительное содержание лактобактерий оценивали с помощью лактобактериального индекса (ЛИ), который отражал отношение общего количества лактобацилл к ОБМ.

ЛИ в процентах рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛИ} = 100 \times 2^{(K - (Cq2 - Cq1))},$$

при условии, что $Cq2 - Cq1 > K$, где $Cq1$ и $Cq2$ – пороговые значения для лактобактериальной и панбактериальной линий флуоресценции соответственно; $K = 3,36$ – эмпирически определенный коэффициент, учитывающий поправку на разницу копий генов *rplK* и *16S rRNA* и различия в эффективности амплификации этих генов.

Детекцию и дифференциацию лактобактерий проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы для научного применения «Лактоспектр 4_rplK» (ООО «НаноДиагностика»), позволяющей определять 5 видов лактобактерий, потенциально способных колонизи-

ровать вагинальный микробиоценоз: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri/L. johnsonii*. Приведенная тест-система 2 последних вида определяет как один маркер. В связи с тем что в предыдущем исследовании распространения различных видов лактобактерий в вагинальных микробиотах российских женщин при тестировании «Лактоспектр gplK» все положительные пробы *L. gasseri/L. johnsonii* идентифицированы другой системой типирования «Лактоспектр_tuf», которая дифференцирует эти 2 вида исключительно как *L. gasseri* [12], мы в данной работе и далее в статье интерпретируем положительные результаты *L. gasseri/L. johnsonii* также как наличие только *L. gasseri*.

ПЦР проводили в объеме 30 мкл с использованием амплификатора BioRad CFX 96. Программа амплификации: 95°C в течение 5 мин, затем 40 циклов по 15 с при 95°C, 25 с при 60°C, 10 с при 72°C.

Общая схема исследования

Дизайн исследования для пациенток **основной группы** предусматривал 4 визита.

Визит 1 (1-й день) – скрининг, забор мазков из влагалища для исследований и назначение лечения.

Визит 2 (в течение 3 дней после лечения) – промежуточная оценка эффективности и безопасности, забор мазков из влагалища для исследований.

Визит 3 (через 1–2 нед после лечения) – промежуточная оценка эффективности и безопасности, забор мазков из влагалища для исследований.

Визит 4 (через 4–6 нед после лечения) – окончательная оценка эффективности и безопасности, забор мазков из влагалища для исследований.

Для пациенток **группы контроля** планировали только один визит, на котором проводили скрининг, определяли pH и осуществляли забор мазков из влагалища для исследований.

Критерии эффективности

Первичные конечные точки: доля (%) пациенток основной группы, у которых достигнуто клиническое выздоровление на визитах 2 и 3 (в течение 2 нед после лечения) и доля (%) пациенток с отсутствием рецидивов на визите 4 (через 4–6 нед после лечения). Клиническое выздоровление и отсутствие рецидивов: отсутствие клинических проявлений БВ (патологических выделений и аминного запаха из половых путей).

Вторичные конечные точки: динамика ЛБП и показатель pH влагалища на визитах 1–4 и в сравнении с группой контроля.

Кроме того, оценивали параметры безопасности у всех пациенток, получивших хотя бы одну дозу препарата.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для накопления, корректировки, систематизации исходной информации и фиксации полученных результатов применяли электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, Inc, США). Первоначально оценивали характер распределения данных при помощи критерия Шапиро–Уилка и нормальных вероятностных графиков. Для определения однородности дисперсий по группам использовали критерий Левена. Если распределение подчинялось закону о нормальном распределении, применяли t-критерий Стьюдента, если

нет – t-критерий Вилкоксона. В качестве критерия статистической значимости различий принято значение $p < 0,05$.

Сравнение количественных показателей для 2 групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении значений, в противном случае использовали критерий Манна–Уитни. Для нормально распределенных показателей полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M (SD), в противном случае – в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3).

Результаты исследования

Оценка эффективности лечения. Первичные конечные точки

Клиническое выздоровление

Все пациентки основной группы с верифицированным диагнозом БВ, получавшие в течение 8 дней лечение вагинальными капсулами, содержащими 500 мг нифуратела и 200 000 МЕ нистатина (Макмирор® Комплекс), завершили участие в исследовании. Повторное обследование, которое проводили у 22 из них в первые 3 дня после окончания лечения (визит 2) и у 19 через 1–2 нед после лечения (визит 3), показало клиническое выздоровление (отсутствие выделений и рыбного запаха из половых путей) у всех пациенток. Не выявлено ни одного случая рецидива БВ в течение всего периода наблюдения (4–6 нед) после лечения. У каждой пятой пациентки с БВ и только у одной пациентки после лечения БВ в вагинальном мазке обнаружено умеренное повышение лейкоцитов до 15–30 в поле зрения. Отсутствие признаков воспаления, таких как гиперемия вульвы и слизистой влагалища, зуд, жжение, гнойные выделения, с большой вероятностью исключило воспалительные заболевания вульвы и влагалища.

Вторичные конечные точки

Динамика показателя pH

Считается, что нормальный вагинальный биоценоз у женщин репродуктивного возраста имеет pH 3,8–4,5 [13]. Однако в нашем исследовании он достигал 5–5,5 у некоторых клинически здоровых женщин группы контроля, что подчеркивает недостаточную информативность изолированного определения pH для оценки вагинального микробиома. В то же время у пациенток с БВ pH всегда превышал 4,5 и в среднем был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$); табл. 1. После лечения БВ на визитах 2 и 3 показатель pH существенно не изменился, несмотря на клиническое выздоровление, отмеченное у всех пациенток, однако к визиту 4 достоверно снизился ($p = 0,038$), демонстрируя уровень, сопоставимый с группой здоровых женщин.

Исследование ЛБП

ЛБП изучали у 40 из 41 пациенток с БВ перед началом лечения (визит 1), у 34 из них – в течение 2 нед после лечения [у 15 – на визите 2 (через 1–3 дня после лечения), у 19 – на визите 3 (через 1–2 нед после лечения)], у 36 – на визите 4 (через 4–6 нед после окончания лечения). У 2 пациенток забор мазков производили только на визитах 1 и 4. Для сравнения анализировали вагинальные пробы у 25 здоровых женщин без патологических выделений из половых путей (группа контроля). Виды лактобактерий определяли с использованием мультитиплексной тест-системы, которая позволила идентифицировать 4 вида вагинальных лактобактерий: *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, маркируемых как *L. gasseri/L. johnsonii*. Выбор данных видов в качестве диагностических маркеров обусловлен результатами масштабного исследования, проведенного среди рос-

Таблица 1. Динамика уровня pH во влагалище после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин
Table 1. Change of the vaginal pH after bacterial vaginosis treatment with the nifuratel+nystatin complex

Уровень pH	Визит 1 (n=40)	Визит 2 (n=15)	Визит 3 (n=19)	Визит 4 (n=36)	Группа контроля (n=25)
Минимум; максимум	4,7; 6,5	4,5; 6	4; 6	4; 5	4; 5,5
M (SD)	5,19 (0,42)	4,98 (0,52)	4,89 (0,55)	4,61 (0,28)	4,41 (0,39)
p 1	—	>0,05	>0,05	0,038	0,006
p 2	<0,001	0,0241	0,046	>0,05	—

Примечание. p – Стьюдента, p 1 – по сравнению с визитом 1, p 2 – по сравнению с группой контроля.

Таблица 2. Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* в зависимости от количества видов лактобактерий в пробе, абс. (%)
Table 2. Frequency of detection of *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, and *L. gasseri* depending on the number of lactobacilli species in the sample, n (%)

Количество видов лактобактерий в пробе	Визит 1 (n=40)	Визит 2 (n=15)	Визит 3 (n=19)	Визит 4 (n=36)	Группа контроля (n=25)
1 вид:	25 (62,5 ¹)	13 (86,7)	13 (68,4)	21 (58,3 ²)	11 (44,0 ³)
<i>L. iners</i>	14 (35,0)	8 (53,3)	4 (21,1)	6 (16,6 ²)	2 (8,0 ^{1,2})
<i>L. crispatus</i>	9 (22,5)	2 (13,3 ³)	5 (26,3)	6 (16,6)	6 (24,0)
<i>L. jensenii</i>	1 (2,5 ^{6a})	3 (20,0)	1 (5,3)	— (— ²)	— (— ²)
<i>L. gasseri</i>	1 (2,5 ^{6a})	— (— ⁶)	3 (15,8)	9 (25,0 ^{1,2})	3 (12,0)
2 вида:	12 (30,0 ²)	1 (6,7)	5 (26,3)	14 (38,9 ¹)	13 (52,0 ²)
<i>L. iners</i>	8 (20,0)	— (—)	5 (26,3)	7 (19,4)	7 (28,0)
<i>L. crispatus</i>	9 (22,5)	1 (6,7)	1 (5,31)	7 (19,4)	7 (28,0)
<i>L. jensenii</i>	4 (10,0)	1 (6,7)	3 (15,8)	8 (22,2)	6 (24,0)
<i>L. gasseri</i>	3 (7,5)	— (—)	1 (5,3)	6 (16,6)	6 (24,0)
3 вида:	3 (7,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	1 (4,0)
<i>L. iners</i>	3 (7,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	1 (4,0)
<i>L. crispatus</i>	2 (5,0)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (4,0)
<i>L. jensenii</i>	3 (7,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	— (—)
<i>L. gasseri</i>	1 (2,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	1 (4,0)

Примечание. ¹p<0,05 – при сравнении визитом 1, ²p<0,05 – при сравнении с визитом 2, ³p<0,05, ⁶p<0,001 – при сравнении с *L. iners*, ^ap<0,05 при сравнении с *L. crispatus*.

сийской популяции женщин, в котором обнаружено, что только 4 вида лактобактерий – *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* – представляли видовое разнообразие вагинальных лактобактерий у 95% женщин [12].

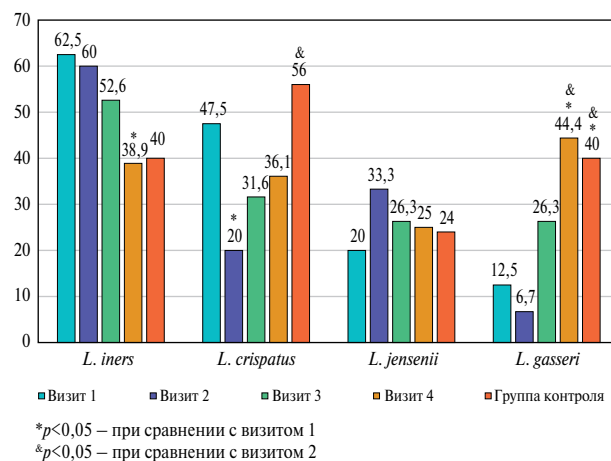
Таблица 3. Средние доли лактобактерий в ОБМ в основной группе на визитах 1–4 и группе контроля, Ме (Q1; Q3), %
Table 3. Mean proportions of lactobacilli in the main group at visits 1–4 and the control group, Me (Q1; Q3), %

Доля лактобактерий	Визит 1 (n=40)	Визит 2 (n=15)	Визит 3 (n=19)	Визит 4 (n=36)	Группа контроля (n=25)
Общая	89,7 (5,8; 100)	100 (52,1; 100)	100 (12,5; 100)	100 (42,5; 100)*	100 (69,7; 100)*
<i>L. iners</i>	23 (1; 66,1)	100 (60,1; 100)**	56 (9,2; 99,5)*	63,4 (26; 77,5)*	53 (36,6; 82)*
<i>L. crispatus</i>	61,9 (29,5; 85,3)	56 (3,5; 79,0)	43,2 (0,4; 85,0)	76,1 (34,0; 88,4)	77,4 (57,9; 99,1)*
<i>L. jensenii</i>	46,2 (0,7; 86,7)	52 (32,1; 96,5)	37 (2,8; 85,0)	21,2 (14,1; 95,3)	35,9 (12,8; 85,5)
<i>L. gasseri</i>	11,2 (3,6; 17,7)	7,9 (7,9; 7,9)	97 (18,4; 98,6)	6,8 (1,7; 36,4)	13,6 (1,3; 27,5)

Примечание. p – критерий Манна–Уитни: *<0,05, **<0,001 – по сравнению с визитом 1.

Рис. 1. Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* в пробах, полученных в основной группе на визитах 1–4 и в группе контроля.

Fig. 1. Frequency of detection of *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, and *L. gasseri* in samples obtained in the main group at visits 1–4 and in the control group.

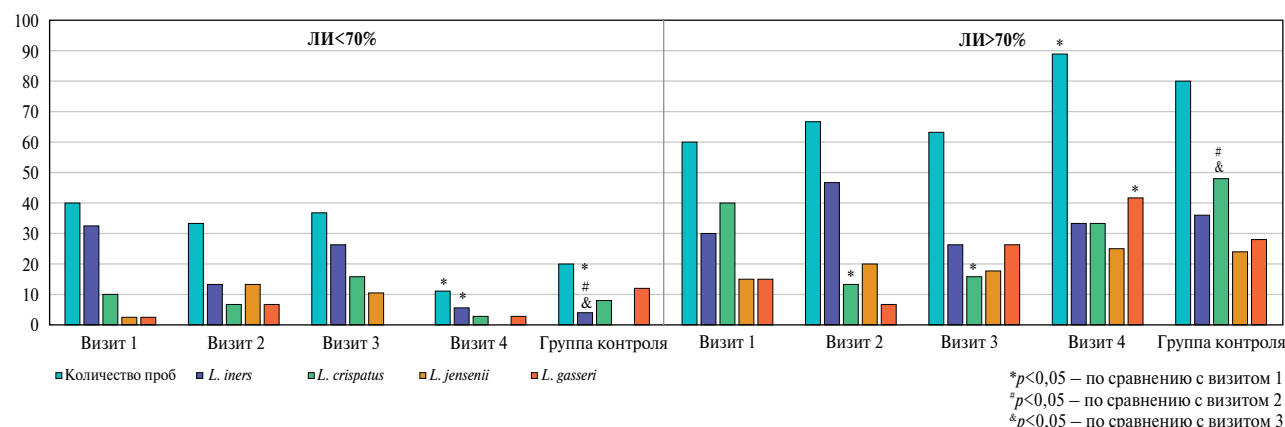


Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* до и после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин

Всего исследовано 135 вагинальных образцов: 110 – в основной, 25 – в группе контроля. В обеих группах идентифицированы все 4 вида лактобактерий. Не обнаружено проб, в которых не выявлен хотя бы один из приведенных видов.

В группе пациенток до лечения БВ (визит 1) доминировали *L. iners* с частотой распространения 62,5%. Далее в порядке убывания с достаточно большим шагом следовали *L. crispatus* (47,5%), *L. jensenii* (20%) и *L. gasseri* (12,5%); рис. 1. В группе здоровых женщин чаще встречались *L. crispatus* (56,0%), чем *L. iners* (40,0%). Частота выявления *L. jensenii* являлась сопоставимой, тогда как *L. gasseri* была значительно выше (p<0,05).

Большинство проб (62,5%) пациенток с БВ содержало 1 вид лактобактерий, в группе контроля – 2 или 3 (52,0%); табл. 2. В пробах группы контроля, содержащих 1 вид лактобактерий, доминировали *L. crispatus* (54,6%), реже – *L. gasseri* (27,3%), тогда как *L. iners* выявлены только у 18,2% женщин. При БВ, наоборот, преобладали *L. iners* (56%; p<0,05), *L. crispatus* составили 36%, а на долю *L. jensenii* и *L. gasseri* приходилось по 4%. При наличии 2 видов лактобактерий в пробах пациенток с БВ также доминировали *L. iners*, тогда как у клинически здоровых женщин все 4 вида лактобактерий встречались примерно с одинаковой частотой – 46,2–53,9%. Существенных различий в пробах, содержащих 3 вида лактобактерий, между группами не выявлено.

Рис. 2. Видовой состав лактобактерий при ЛИ ниже и выше 70% в основной группе на визитах 1–4 и группе контроля.**Fig. 2. The species composition of lactobacilli in patients with *Lactobacillus* index lower and higher than 70% in the main group at visits 1–4 and the control group.****Таблица 4. Характеристика лактобактерий при высоком, умеренном и низком ЛИ, абс. (%)****Table 4. Characteristics of lactobacilli in patients with high, moderate, and low *Lactobacillus* index, n (%)**

Виды лактобак-терий	ЛИ<30%		ЛИ 30–70%		ЛИ>70%	
	визиты 1–4 (n=24)	группа контроля (n=5)	визиты 1–4 (n=8)	группа контроля (n=0)	визиты 1–4 (n=78)	группа контроля (n=20)
<i>L. iners</i>	17 (70,8)	1 (20,0) [*]	5 (62,5)	–	36 (46,2) [*]	9 (45,0)
<i>L. crispatus</i>	6 (25,0) [*]	2 (40,0)	4 (50,0)	–	33 (42,3)	12 (60,0)
<i>L. jensenii</i>	3 (12,5) ^{**}	–	2 (25,0)	–	22 (28,2)	6 (30,0)
<i>L. gasseri</i>	2 (8,3) ^{**}	3 (60,0) ^Δ	–	–	26 (33,3) ^Δ	7 (35,0)
Количество видов лактобактерий в пробе						
1	19 (79,2)	4 (80,0)	6 (75,0)	–	46 (59,0)	7 (35,0) ^{Δ^}
2	5 (20,8)	1 (20,0)	2 (25,0)	–	26 (33,3)	12 (60,0) [*]
3	–	–	–	–	6 (7,7)	1 (5,0)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – по сравнению с *L. iners*, ^{*} $p < 0,05$ – по сравнению с ЛИ<30% на визитах 1–4, ^Δ $p < 0,05$ – по сравнению с ЛИ<30% в группе контроля.

В образцах, полученных сразу после лечения БВ (визит 2), выявляемость *L. iners* и *L. gasseri* в сравнении с визитом 1 почти не изменилась, *L. jensenii* увеличилась на 13,3%, а *L. crispatus* снизилась с 47,5 до 20% ($p < 0,05$), при этом 86,7% проб содержали только 1 вид лактобактерий, среди которых 61,7% составляли *L. iners*.

На последующих визитах [через 1–2 нед (визит 3) и 4–6 нед (визит 4) после лечения] отмечали достоверное снижение *L. iners* ($p < 0,05$) на фоне восстановления встречаемости *L. crispatus* и увеличения *L. gasseri* ($p < 0,05$). Соответственно, если смотреть в динамике, то к визиту 4 мы видели неуклонное снижение частоты выявления *L. iners* на 21,1% ($p < 0,05$) и *L. jensenii* на 13,3% с увеличением *L. crispatus* на 16,1% ($p < 0,05$) и *L. gasseri* на 37,7% ($p < 0,05$). В целом через 4–6 нед после терапии ЛБП в пробах становился близким с таковым у клинически здоровых женщин.

ЛИ до и после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин

Общая доля лактобактерий к ОБМ колебалась в широком диапазоне, составляя 0,01–100%, но в среднем была ниже у пациенток с БВ, чем у женщин группы контроля ($p < 0,05$); табл. 3. Важно отметить, что значение ЛИ 100 не означало отсутствие других бактерий, а указывало на то, что их коли-

чество по сравнению с лактобактериями не превышало 1%. Абсолютное большинство вагинальных проб в группе контроля имели ЛИ 70–100%, только 20% – <30% (рис. 2). ЛИ до лечения БВ (визит 1) также чаще был высоким, но соотношение между количеством проб с высоким (>70%) и низким/умеренным (<70%) содержанием лактобактерий составляло 60 и 40% соответственно. В течение 2 нед после применения вагинальных капсул с нифурателом и нистатином данное соотношение почти не изменилось, а через 4–6 нед после окончания терапии количество проб с высокой долей лактобактерий значительно возросло, превысив уровень в группе контроля ($p < 0,05$).

Видовой состав лактобактерий при низком, умеренном и высоком ЛИ

Показательными оказались различия в частоте встречаемости исследуемых видов лактобактерий в зависимости от ЛИ (табл. 4). При низком ЛИ в большинстве проб у пациенток основной группы на всех визитах выявлены *L. iners* с достаточно большим отрывом от *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*. По мере увеличения ЛИ разрыв сокращался, а при высоком ЛИ все исследуемые лактобактерии встречались примерно с одинаковой частотой, при этом увеличилось количество проб, содержащих нескольких видов лактобактерий.

В группе контроля характерным являлось видовое разнообразие лактобактерий, но с другими лидерами. При низком ЛИ наиболее часто встречались *L. jensenii*, а при высоком доминировали *L. crispatus*.

Динамика ЛИ и видового состава лактобактерий после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин

Сравнительная оценка ЛБП между визитами 1–4 показала, что только у 20,6% пациенток (7/34) видовой состав лактобактерий и ЛИ оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения, тогда как у остальных изменялись общее количество лактобактерий, соотношение между отдельными видами и/или их состав. В табл. 3 показана высокая вариабельность видового состава и доли лактобактерий в вагинальных пробах не только между визитами, но и между пациентками в каждой группе, включая женщин без БВ в анамнезе.

Общая динамика ЛИ и видового состава лактобактерий до и после лечения БВ с дифференцированной оценкой при высоком и низком ЛИ представлена на рис. 2. Первоначально отмечалось транзитное уменьшение *L. crispatus* при сохраняющемся доминировании *L. iners*, но уже через 1–2 нед частота

выявления *L. iners* значительно снизилась, а доля *L. jensenii* и *L. gasseri* увеличилась. При этом соотношение проб с ЛИ >70% и <70% сохранялось относительно стабильным – 1,5:1. Через 4–6 нед после окончания лечения ЛИ достигал 70–100% почти у всех женщин, а относительное содержание отдельных лактобактерий стало сопоставимым с таковым в группе клинически здоровых женщин (рис. 3).

Оценка безопасности

В популяции безопасности в группе пациенток с БВ, проходивших лечение вагинальными капсулами Макмирор® Комплекс, НЯ не зарегистрированы.

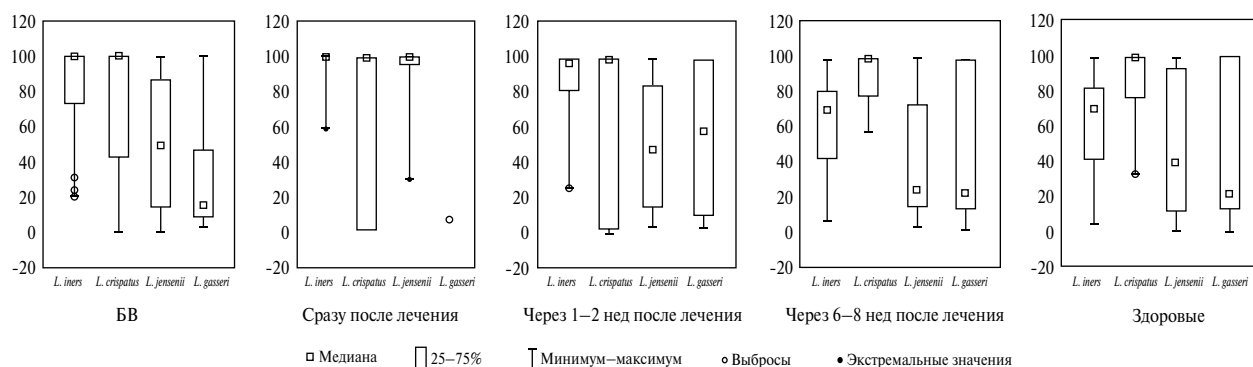
Обсуждение

Проведенное нами исследование впервые в реальной клинической практике продемонстрировало динамику ЛБП у пациенток, получавших антимикробную терапию БВ, в данном случае – лекарственный препарат в виде вагинальных капсул, содержащих комплекс нифуратела с нистатином. Результаты показали отсутствие негативного влияния проводимого лечения на ЛБП вагинальной микробиоты, что согласуется с ранее проведенными исследованиями нифуратела *in vitro* [13].

Кроме того, оценены клиническая эффективность, частота рецидивов и корреляция уровня рН с характеристиками лактобактерий в течение 4–6 нед после лечения. Клиническое выздоровление (отсутствие патологических вагинальных выделений) наблюдали у всех женщин после проведенной терапии, что подтвердило опубликованные ранее данные о высокой эффективности комплекса нифурател+нистатин в лечении БВ [14–16]. Согласно опубликованному систематическому обзору [17] нифурател как в виде монотерапии, так и в комбинации с нистатином превосходил по клинической и микробиологической эффективности другие препараты в лечении заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей у женщин. При этом ни в одном из анализируемых исследований не сообщалось о серьезных побочных эффектах при его применении.

Нами не зафиксировано ни одного случая рецидива заболевания в течение всего периода последующего наблюдения. Важно отметить, что клиническое выздоровление в первые 2 нед после лечения у большинства пациенток не сопровождалось «нормализацией» рН вагинальной среды. Достоверное снижение показателя до уровня, сопоставимого с группой условно здоровых женщин, отмечали значительно позже, что коррелировало с динамикой ЛБП, который только через месяц после проведенного лечения становился близким к таковому в группе клинически здоровых женщин.

При исследовании ЛБП в 135 пробах с вагинальным содержанием, 25 из которых взяты у женщин группы контроля, а 110 – в динамике лечения БВ, мы обнаружили во всех из них хотя бы один из исследуемых видов лактобактерий, что соответствует данным об их высокой распространенности в популяции российских женщин [12, 18, 19]. В группе контроля преимущественно встречались *L. crispatus* (56,0%). Частота остальных видов составляла 24,0–40,0%, при этом большинство проб содержало 2 вида лактобактерий. У пациенток с БВ, наоборот, лактобактерии чаще находились в монокультуре, доминировали *L. iners* (62,5%), реже встречались *L. crispatus* (47,5%). Частота обнаружения *L. jensenii* и *L. gasseri* была также достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными научной литературы [2–4, 12, 19], в которой подчеркнута

Рис. 3. Относительное содержание лактобактерий в ОБМ до и после лечения БВ и в группе контроля.**Fig. 3. Relative abundance of lactobacilli before and after bacterial vaginosis treatment and in the control group.**

особая роль *L. crispatus* и *L. iners* как ключевых видов в составе биоценоза влагалища, а также указано на их взаимосвязь с состоянием микробиоты.

Большинство проб в обеих группах (60,0% – до лечения БВ, 80,0% – в группе контроля) имели высокий ЛИ (70–100%). В другой публикации [20], в которой мы анализировали ту же выборку пациентов, распределение проб с высоким и низким ЛИ немного отличалось, что обусловлено измененной формулой расчета ЛИ, но в целом сохраняло динамику, представленную в настоящей работе. Чаще всего в образцах с высоким ЛИ выявлялись *L. crispatus*, немного реже – *L. iners*. В обеих группах находились пробы с низкой долей лактобактерий, в том числе близкой к нулю, где выявлялись только *L. iners*. Статистическое распределение встречаемости видов между группами не всегда совпадало с индивидуальными данными, где все виды лактобактерий могли встречаться в образцах с различным ЛИ. С учетом полученных данных мы можем сделать выводы о том, что, во-первых, доминирование лактобактерий, в том числе «полезных», не всегда препятствует развитию клинической картины БВ, во-вторых, не только лактобактерии могут продуцировать МК (как необходимое условие вагинального эубиоза), но и, видимо, другая микрофлора может выполнять данную функцию, что демонстрируют крайне низкие показатели ЛИ у ряда здоровых женщин. Приведенное положение полностью согласуется с современным представлением о вагинальной микробиоте [6].

Изучение динамики ЛБП после лечения БВ показало, что клиническое выздоровление ассоциировалось с постепенным увеличением доли лактобактерий в ОБМ. В результате в конце периода наблюдения ЛИ составил 70–100% почти во всех пробах, даже превысив их количество в группе контроля.

Существенные изменения после лечения БВ мы отметили в частоте выявления различных видов лактобактерий. В первые дни после применения вагинальных капсул с нифурателом и нистатином происходило транзитное снижение выявляемости *L. crispatus* и *L. gasseri* с увеличением *L. jensenii*, при этом доминирование *L. iners* сохранялось, что, скорее всего, являлось не следствием роста самих лактобактерий, а результатом значительного снижения количества микрофлоры, ассоциированной с БВ, во влагалище и наличия меньшего количества микробных клеток в анализируемых образцах после лечения. Уже на следующем визите через 1–2 нед частота обнаружения *L. iners* значительно снизилась, а *L. crispatus* и *L. gasseri* – восстановилась. В дальнейшем данная динамика сохранялась, а через 4–6 нед после окончания лечения ЛБП становился сопоставимым с

таковым в группе здоровых женщин: в 9 из 10 вагинальных образцов ЛИ составил 70–100%, в большинстве из которых содержалось 2 или 3 вида лактобактерий, а частота встречаемости всех исследуемых лактобактерий примерно сравнялась. Соответственно, клиническое выздоровление достигло и лабораторного подтверждения. С учетом изложенного, а также вследствие отсутствия рецидивов заболевания в течение не менее месяца после лечения можно сделать вывод о том, что при уменьшении количества патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии БВ, вагинальный микробиом самостоятельно заселяется лактобактериальным сообществом. Мы обратили внимание на увеличение частоты выявления в пробах *L. jensenii* и *L. gasseri* после лечения БВ. Полагаем, что они, возможно, характеризуют переходное состояние между дисбиозом и эубиозом, что также демонстрировалось другими исследователями [19, 21].

Подводя итоги, необходимо подчеркнуть, что результаты проведенного исследования продемонстрировали значительно разнообразие в количественном и качественном составе лактобактерий как у здоровых женщин, так и у женщин с БВ, что подчеркивает сложность и вариабельность реакции вагинальной микробиоты на изменяющиеся факторы внешней и внутренней среды. Ни один из исследуемых видов лактобактерий не был строго ассоциирован с эубиозом или дисбиозом во влагалище, несмотря на прослеживаемые тенденции в отношении *L. crispatus* и *L. iners*. У клинически здоровых женщин ЛБП характеризовался относительно равномерной встречаемостью всех 4 видов лактобактерий с небольшим доминированием *L. crispatus*, частой детекцией 2 видов в вагинальной микробиоте и высоким ЛИ. В группе пациенток с БВ большинство вагинальных образцов содержало 1 вид лактобактерий, при низком ЛИ доминировали *L. iners*, а при высоком – *L. crispatus*. Мы не обнаружили строгой корреляции относительного содержания общего количества и/или отдельных видов лактобактерий в пробах у женщин с наличием или отсутствием патологических вагинальных выделений, что частично могло быть обусловлено ограничениями, связанными со способом забора материала, и невозможностью объективной оценки общей микробиоты влагалища. Тем не менее, несмотря на небольшое количество исследованных нами вагинальных образцов, мы можем заключить, что доминирование лактобактерий не всегда является абсолютным условием сохранения здоровья влагалища, а лабораторный диагноз дисбиоза не всегда коррелирует с клинически поставленным БВ. Об этом свидетельствуют доминирование лактобактерий в большинстве проб, полученных у паци-

енток с БВ, и наличие проб с низкой долей лактобактерий, в том числе близкой к нулю, у каждой пятой клинически здоровой женщины без вагинальных выделений из группы контроля, что полностью согласуется с современным представлением о вагинальной микробиоте [6]. В то же время наличие образцов с низким ЛИ в группе контроля, как и у пациенток с клинически излеченным БВ, может характеризовать пограничное состояние между дисбиозом и эубиозом, которое в дальнейшем, как мы полагаем, может самостоятельно восстановиться или перейти в клинический БВ. На наш взгляд, после лечения БВ на этапе восстановления вагинальной микробиоты крайне важно исключить негативное воздействие внешних и внутренних факторов, одним из которых является повреждение защитного эпителиального покрова вульвы и влагалища при чрезмерной и/или неправильной гигиене [22, 23]. Бережное очищение и увлажнение интимных зон будут способствовать созданию условий для заселения влагалища полезными молочнокислыми бактериями [10]. Соблюдение подобных рекомендаций может послужить дополнительным благоприятным фактором в предотвращении рецидивов БВ.

Выводы

Наше исследование подтвердило высокую эффективность вагинальных капсул, содержащих комплекс нифурател+нистатин, в лечении БВ. Клиническое выздоровление (отсутствие патологических вагинальных выделений), отмеченное у всех женщин после проведенной терапии, сохранялось в течение всего периода последующего наблюдения. Мы не обнаружили негативного влияния проводимого лечения на ЛБП вагинальной микробиоты. Более того, несмотря на транзитное снижение *L. crispatus* в первые дни после терапии, считающихся маркером здоровой микробиоты, в дальнейшем ЛБП самостоятельно восстанавливался, достигая в течение 4–6 нед после лечения характеристик, сравнимых по видовому составу и ЛИ с женщинами группы контроля. С восстановлением ЛБП коррелировала и динамика снижения показателя рН.

Продemonстрировано значительное разнообразие в количественном и качественном составе лактобактерий как у здоровых женщин, так и у женщин с БВ, свидетельствующее о том, что доминирование лактобактерий не всегда является абсолютным условием сохранения эубиоза во влагалище.

Для наиболее полного понимания происходящих изменений в микробиоте влагалища до и после лечения БВ необходимы более масштабные исследования с более широким спектром тестирования представителей вагинальной микробиоты, в том числе на фоне часто используемых в отечественной практике вагинальных пробиотиков. Интересно оценить изменения ЛБП после лечения БВ другими антимикробными и антисептическими препаратами в сравнении с результатами, полученными в отношении комплекса нифурател+нистатин.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.А. Пустотина, В.В. Демкин – разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, получение и обработка данных

для анализа, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи; М.А. Терехов, Ф.М. Одинаева, О.Ш. Гуськова, Д.Р. Караева – обзор публикаций по теме статьи, набор клинического материала, формирование электронной базы полученных результатов, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи; А.А. Казаков, Е.А. Вершинина – обзор публикаций по теме статьи, проведение и анализ данных лабораторного исследования, формирование электронной базы полученных результатов, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи; С.И. Кошечкин – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.A. Pustotina, V.V. Demkin – concept and design of the study, review of publications on the topic, collection of clinical data and formation of an electronic database of the obtained results, obtaining and processing of data for analysis, statistical processing of data, analysis of the obtained data, writing the text of the article; M.A. Terekhov, F.M. Odinaeva, O.Sh. Gus'kova, D.R. Karaeva – review of publications on the topic of the article, recruitment of clinical material, formation of an electronic database of the obtained results, final editing and approval of the text of the manuscript; E.A. Vershinina, A.A. Kazakov – review of publications on the topic of the article, conducting and analyzing laboratory research data, forming an electronic database of the obtained results, final editing and approval of the text of the manuscript; S.I. Koshechkin – conceptualization and design of the study, final editing and approval of the manuscript text.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке научно-образовательного проекта «Экспертология». Авторы сообщают об отсутствии финансирования при разработке и проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке, рассмотрении или утверждении рукописи. При выполнении работы частично использовано оборудование Ресурсного центра клеточных и геномных технологий ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт».

Funding source. The study was conducted with the support of the scientific and educational project “Expertology”. The authors report no funding for the design and conduct of the study, the collection, analysis, and interpretation of data, or the preparation, review, or approval of the manuscript. The equipment of the Resource Center for Cellular and Gene Technologies of the Kurchatov Institute was used during the study.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):782-92. DOI:10.1016/j.resmic.2017.04.001
2. Mancabelli L, Tarracchini C, Milani C, et al. Vaginotypes of the human vaginal microbiome. *Environ Microbiol*. 2021;23(3):1780-72. DOI:10.1016/1462-2920.15441
3. Kwon MS, Lee HK. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol*. 2022;13:919728. DOI:10.3389/fimmu.2022.919728

4. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:631972. DOI:10.3389/fcimb.2021.631972
5. Демкин В.В. Видовое разнообразие лактобактерий вагинального микробиома: как посмотреть. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2018;36(3):3-12 [Demkin VV. Species diversity of lactobacillus of vaginal microbiom: how to see. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2018;36(3):3-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/molgen2018360313
6. Lamont RE, van den Munckhof EH, Luef BM, et al. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac Rev*. 2020;9:21. DOI:10.12703/r/9-21
7. Bornstein J, Bradshaw C, Plummer E, et al. Bacterial vaginosis. In: Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023. DOI:10.59153/adm.rdtv.001
8. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. *Am J Med*. 2004;74(1):14-22. DOI:10.1016/0002-9343(83)91112-9
9. Серов В.Н., Аполихина И.А., Потеев Н.Н., и др. Резолюция Совета экспертов в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы». *Акушерство и Гинекология*. 2023;8:229-34 [Sero V, Apolikhina IA, Poteev NN, et al. Resolution of the Council of Experts in the field of obstetrics-gynecology, dermatovenereology, gastroenterology and microbiology Principles of intimate hygiene in healthy women and diseases of the vulva. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;8:229-34 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.8.229-234
10. Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond)*. 2017;13(3):58-67. DOI:10.1177/1745505717731011
11. Patterson J, Millheiser L, Krychman ML. Moisturizers, Lubricants, and Vulvar Hygiene Products: Issues, Answers, and Clinical Implications. *Curr Sex Health Rep*. 2016;8(4):213-21. DOI:10.1007/s11930-016-0091-0
12. Демкин В.В., Кошечкин С.И. Видовое разнообразие лактофлоры в вагинальном микробиоме российских женщин. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2024;42(2):25-31 [Demkin VV. Species diversity of lactobacillus of vaginal microbiom: how to see. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2024;42(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/molgen20244202125
13. Togni G, Battini V, Bulgheroni A, et al. In Vitro Activity of Nifuratel on Vaginal Bacteria: Could It Be a Good Candidate for the Treatment of Bacterial Vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2490-42. DOI:10.1128/aac.01623-10
14. De La Hoz FJE. Efficacy and safety of the combination nifuratel-nystatin and clindamycin-clotrimazole, in the treatment of bacterial vaginosis. Randomized controlled clinical trial. *Int J Reprod Med Sex Health*. 2021;3:01-10.
15. De La Hoz FJE. Efficacy And Safety of Nifuratel-Nystatin in The Treatment of Mixed Vaginitis, in Pregnant Women From Quindío, 2013–2017. *Randomized Clinical Trial Pregn Womens Health Care Int J*. 2022;2(1):1-7.
16. Аполихина И.А., Гуцин А.Е., Эфендиева З.Н., Тюленев Ю.А. Возможности антимикробной терапии заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей: результаты многоцентровой наблюдательной программы «Перспектива». *Акушерство и Гинекология*. 2021;12:167-76 [Apolikhina A, Guschin AE, Efendieva ZN, Tyulenev YuA. Opportunities for antimicrobial therapy of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract: results of the multicenter observational Prospectus program. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12:167-76 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.12.167-176
17. Аполихина И.А., Рахматулина М.Р., Припутневич Т.В., и др. Систематический обзор эффективности и безопасности применения нифуратела у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей. *Акушерство и Гинекология*. 2023;11:48-58 [Apolikhina IA, Rakhmatulina MR, Priputnevich TV, et al. Systematic review of the efficacy and safety of nifuratel for women with diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;11:48-58 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.248
18. Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Озолина Л.А., Савченко Т.Н. Терапевтические стратегии при различных фенотипических вариантах бактериального вагиноза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2024;11(4):440-8 [Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Ozolina LA, Savchenko TN. Treatment strategies in different phenotypic forms of bacterial vaginosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):440-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/aog630065
19. Костюк С.А., Шиманская И.Г., Полуян О.С., Руденкова Т.В. Особенности видового разнообразия *Lactobacillus* spp. при нормоценозе, мезоценозе и дисбиозе влагалища. *Медицинские новости*. 2015;10:63-6 [Kostiuk SA, Shimanskaya IG, Poluyan OS, Rudenkova TV. The lactobacillus spp. diversity species features at vagina normotsenose, mezotsenose and dysbiosis. *Meditinskije novosti*. 2015;10:63-6 (in Russian)].
20. Демкин В.В., Пустотина О.А., Казаков А.А., и др. Лактобактерии и бактериальный вагиноз: типирование видов и анализ уровней содержания в микробиоме. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2025 [Demkin VV, Pustotina OA, Kazakov AA, et al. Laktobakterii i bakterial'nyi vaginoz: tipirovanie vidov i analiz urovnei sodержaniia v mikrobiome. *Molekuliarnaia genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2025 (in Russian)].
21. Будилковская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):24-32 [Budilovskaya OV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, et al. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):24-32 (in Russian)]. DOI:10.17816/jowd66224-32
22. Khedkar R, Pajai S. Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. *Cureus*. 2022;14(11):e31314. DOI:10.7759/cureus.31314
23. Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The Vaginal Microbiome in Health and Disease – What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? *Microorganisms*. 2023;11(2):298. DOI:10.3390/microorganisms11020298

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU