

Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении

А.Т. Уруймагова[✉], В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донников, А.А. Иванова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Микробиота – совокупность микроорганизмов человека, которые существуют с ним в норме и при патологии, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме. Классическим проявлением нарушения микробиоты влагалища является клинический невоспалительный синдром – бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся определенными изменениями состава микробиоты влагалища и чрезмерным размножением микроорганизмов, присутствующих в норме в незначительном количестве. В настоящее время данные литературы подчеркивают, что вопросы этиологии, патогенеза БВ, причины рецидивирования процесса до конца не изучены, неизвестны причины отсутствия отдаленной эффективности терапии БВ. Дальнейшие исследования в данной области должны быть направлены на изучение предикторов и прогностических признаков рецидивирования и персистенции процесса, различий в микробиоте влагалища у пациенток с рецидивирующим и персистирующим БВ.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, терапия бактериального вагиноза, микробиота влагалища, микробиота

Для цитирования: Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Иванова А.А. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении. Гинекология. 2021; 23 (4): 286–293. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200954

REVIEW

Bacterial vaginosis: modern concepts, approaches to diagnosis and treatment

Ada T. Uruimagova[✉], Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova, Andrei E. Donnikov, Angelina A. Ivanova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Microbiota – a set of human microorganisms that exist with him in normal and pathological conditions, are involved in physiological and pathophysiological reactions, metabolism. The classic manifestation of a violation of the vaginal microbiota is a clinical non-inflammatory syndrome – bacterial vaginosis (BV), characterized by certain changes in the composition of the vaginal microbiota and excessive reproduction of microorganisms, which are normally present in small quantities. To date, literature data emphasize that the issues of the etiology, pathogenesis of BV, the reasons for the recurrence of the process are not fully understood, the reasons for the lack of long-term effectiveness of BV therapy are unknown. Further research in this area should be aimed at studying predictors and prognostic signs of recurrence and persistence of the process, differences in vaginal microbiota in patients with recurrent and persistent BV.

Keywords: bacterial vaginosis, bacterial vaginosis therapy, vaginal microbiota, microbiota

For citation: Uruimagova AT, Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, Ivanova AA. Bacterial vaginosis: modern concepts, approaches to diagnosis and treatment. Gynecology. 2021; 23 (4): 286–293. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200954

Микробиота – совокупность микроорганизмов человека, которые существуют с ним в норме и при патологии, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме. Ранее микробиоту было принято называть микрофлорой, однако это некорректно, поскольку «флорой» обозначают совокуп-

ность представителей растительного мира, в то время как «биота» – совокупность живого мира. Осознание истинной роли микробиоты во многих процессах макроорганизма стало революцией, так как изменило представление о патогенезе ряда заболеваний. Большой вклад в понимание внес проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5650-3377

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-3504-2406

Иванова Ангелина Александровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]Ada T. Uruimagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5650-3377

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Andrei E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3504-2406

Angelina A. Ivanova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

цель которого – охарактеризовать все микроорганизмы, населяющие разные ниши макроорганизма. Первые результаты проекта опубликованы в 2012 г. Выявлено, что за выживание человека в большей степени отвечают микробные гены по сравнению с собственными генами человека [1]. Еще непонятны границы «нормы» и «патологии» для микробиоты, а уже ведется поиск воздействий на нее с целью изменения состояния организма в целом, минимизации факторов риска, лечения определенных заболеваний и т.д.

Классическим проявлением нарушения микробиоты влагалища является клинический невоспалительный синдром – бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся определенными изменениями состава микробиоты влагалища и чрезмерным размножением микроорганизмов, присутствующих в норме в незначительном количестве. Известно, что БВ-дисбиотическое состояние, отличающееся усиленным ростом преимущественно анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*) во влагалище, в результате чего происходит замещение *Lactobacillus* spp. и повышается рН влагалища [2]. Количество *Lactobacillus* spp. составляет 80–95% от общего количества бактерий микробиоты влагалища здоровой женщины [3]. При БВ отмечаются чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов и снижение уровня *Lactobacillus* spp. [4].

Эпидемиология

БВ – самое частое заболевание, встречающееся среди женщин с патологическими вагинальными выделениями, его распространенность достигает 87% в структуре данной категории пациенток [5]. Частота встречаемости БВ зависит от изучаемой популяции и колеблется от 20 до 60%. Распространенность БВ составляет 50–55% среди африканских и афроамериканских женщин, 20–30% – среди азиатских и американских женщин, 15–25% – среди женщин европеоидной расы и достигает всего 5–8% в Австралии и Финляндии [6, 7]. Кроме того, афроамериканки более подвержены рецидивирующему течению БВ [8]. Особенности эпидемиологии могут объясняться различиями в микробиоме у женщин разного этнического происхождения ввиду детерминированных генетических свойств [9], различий врожденного и адаптивного иммунитета, а также особенностей питания и сексуального поведения представителей разных рас [10].

Однако следует отметить, что оценка истинной распространенности БВ является в некоторой степени затруднительной. Во-первых, у 50% пациенток БВ характеризуется бессимптомным течением, а рутинный скрининг БВ в большинстве стран не предусмотрен. Во-вторых, в разных странах при постановке диагноза используются разные критерии. Частота БВ среди беременных женщин достигает 40% [5].

Предрасполагающие факторы, ассоциированные с БВ

БВ ассоциирован с многочисленными факторами риска, такими как раса, возраст, особенности менструального цикла, сексуальная активность, применение контрацептивов, использование антибиотиков, влагалищных спринцеваний [11, 12]. Однако данные о связи факторов риска с рецидивированием БВ отсутствуют [12].

До сих пор неизвестно, возможно ли отнести БВ к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) [12]. Неоднозначность этого вопроса объясняется отсутствием известного специфического этиологического патогена при БВ [3]. Данные литературы на этот счет весьма разноречивы. С одной стороны, доказано, что такие факторы, как раннее начало половой жизни, число половых партнеров, частота

вагинальных половых контактов, половые контакты с женщинами, недавняя смена полового партнера, увеличивают риск развития БВ [12, 13]. С другой стороны, при анализе литературы встречаются исследования, опровергающие эту точку зрения [14]. Е. Koumans и соавт. продемонстрировали, что БВ может встречаться и у девушек, не живущих половой жизнью, в 19% случаев [15], а Е. Papanikolaou и соавт. описали яркий клинический случай рецидивирующего БВ у 17-летней девушки, не живущей половой жизнью [16].

Взаимосвязь между БВ и контрацепцией зависит от используемого метода. Результаты многочисленных исследований показывают, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины, презервативы снижают риски развития БВ [3, 9]. В случае использования КОК это объясняется повышением уровня эстрогенов, которые вызывают пролиферацию эпителия влагалища, в результате чего происходит накопление гликогена, необходимого для роста лактобактерий и образования молочной кислоты, поддерживающей рН влагалища в пределах нормы [11]. Более того, было выявлено, что указанные процессы наиболее выражены при назначении пациенткам комбинации эстрадиола валерата + диеногеста, так как диеногест не обладает антиэстрогенным эффектом и не препятствует действию эстрадиола, входящего в состав КОК, по сравнению с другими группами КОК [17, 18].

Имеются исследования, свидетельствующие о снижении риска рецидивирующего БВ у лиц, использующих презервативы [12]. Взаимосвязь между развитием БВ и применением внутриматочных спиралей (ВМС) до сих пор неизвестна [19]. Данные ряда исследований показывают, что ВМС увеличивает риск развития БВ [7], в других говорится о снижении риска развития БВ среди женщин, использующих ВМС [19]. Но вместе с тем возникновение маточного кровотечения в течение первых 6 мес использования ВМС повышает риск развития БВ в 2 раза [19]. Надо учитывать и то, что упомянутые исследования не делали различий между видами используемых ВМС (гормональные или медьсодержащие).

Результаты многочисленных исследований отмечают положительную корреляцию между спринцеваниями и развитием БВ, а также рецидивированием процесса [13]. Известно, что частота БВ зависит от расы и этнической принадлежности [7].

Данные современной литературы предполагают, что особенности изменения гормонального фона в зависимости от фазы менструального цикла влияют на развитие БВ [20]. С. Holzman и соавт. пришли к выводу, что БВ чаще всего наблюдается в течение 1-й недели менструального цикла [21].

Количество беременностей увеличивает риск развития БВ [3], что связано, вероятно, с нарушением архитектоники шейки матки. Содержимое цервикального канала имеет щелочную реакцию; при нарушении формы наружного зева, разрывах, деформациях шейки матки содержимое не удерживается в цервикальном канале и поступает во влагалище, тем самым уменьшая кислотность влагалищного содержимого [22].

Использование антибиотиков широкого спектра действия также является предиктором развития БВ [23]. Это продемонстрировано в исследовании J. Baeten и соавт, которые объяснили, что развитие БВ после применения антибиотиков происходит за счет снижения количества *Lactobacilli* spp. [24].

Диагностика

Диагностика БВ производится на основании критериев Амсея или результатов микроскопического исследования

мазка с окраской по Граму [20, 25, 26]. Оба метода применяются для диагностики и оценки клинического излечения БВ. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, общепринятым методом диагностики БВ в России является использование критериев Амсея.

Сочетание 3 из перечисленных ниже 4 признаков свидетельствует о наличии БВ.

Критерии постановки диагноза БВ:

- 1) наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
- 2) повышение уровня влагалищного pH > 4,5 (рН-метрия – обязательный метод диагностики);
- 3) положительный тест с 10% раствором гидроксида калия (присутствие специфического запаха несвежей, гнилой рыбы) – определение летучих аминов;
- 4) обнаружение в нативных препаратах или мазках по Граму «ключевых клеток» [5].

Окрашивание мазка по Граму применяется в качестве альтернативного диагностического метода и предполагает возможность количественной оценки и классификации бактериальной флоры. Наиболее применяемой для оценки мазка является система Ньюджента, предложенная в 1991 г. Система основана на подсчете бактерий определенной морфологии, соответствующих лактобактериям, гарднереллам, бактероидам на окрашенном влагалищном мазке. Оценка < 4 является нормальной, 4–6 – промежуточной, а оценка > 7 позволяет поставить диагноз БВ. Клинические последствия «промежуточной флоры» остаются неясными, но они также могут быть связаны с осложнениями, описанными при БВ [27].

Реже встречающимися критериями, применяемыми для оценки мазка, окрашенного по Граму, являются критерии Хэя–Айсона [28]. Эти критерии легче и быстрее используются в клинической практике и включают бактерии, не связанные с БВ.

Класс 0: не связан с БВ, только эпителиальные клетки, нет лактобацилл, встречается при недавнем применении антибактериальных препаратов.

Класс 1 (нормальный): преобладают морфотипы лактобацилл.

Класс 2 (промежуточный): смешанная флора с некоторыми присутствующими лактобациллами, но также присутствуют морфотипы гарднереллы или мобилункуса.

Класс 3 (БВ): преимущественно морфотипы гарднереллы и/или мобилункуса, ключевые клетки. Лактобациллы практически или полностью отсутствуют.

Класс 4: не связан с БВ, только грамположительные кокки, нет лактобацилл (флора, встречаемая при аэробном вагините).

Согласно IUSTI/WHO в настоящее время лучшим методом, используемым для диагностики БВ у женщин, является оценка мазка, окрашенного по Граму, с использованием критериев Хэя–Айсона, в то время как методика оценки по счетной системе Ньюджента рекомендована в качестве «золотого стандарта» для научных исследований [28]. Однако надо отметить, что важными критериями Амсея, отсутствующими в критериях Хэя–Айсона и системе Ньюджента, являются показатель pH и оценка клинических проявлений. В ряде случаев первый доклинический признак проявления БВ – именно повышение уровня pH. Также известно, что до 10% здоровых женщин европейской расы, не предъявляющих жалоб, могут обладать влагалищным микробиомом, отличным от принятого нормоценоза влагалища [22]. В 2011 г. это продемонстрировали J. Ravel и соавт., которые исследовали микробиоту влагалища 396 женщин репро-

дуктивного возраста без клинических признаков нарушения микробиоты влагалища, оценивая состав микробиома с помощью молекулярного метода секвенирования ДНК (РНК) и определения рибосомной субъединицы 16SpРНК гена бактерий. Полученные бактериальные сообщества классифицировали на 5 типов: в 4 из них преобладали *L. iners* (34,1%), *L. crispatus* (26,2%), *L. gasseri* (6,2%) и *L. jensenii* (5,3%). В 5-м же типе бактериального сообщества преобладали облигатные анаэробы, способствующие продуцированию молочной кислоты (27%), такие как *A. vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* и другие, в связи с чем у пациенток данной группы сохранялось «здоровое» состояние влагалища без повышения влагалищного pH [29].

Другие методы диагностики БВ

Классические методы диагностики (микробиологический, иммуноферментный анализ) неинформативны для диагностики БВ, так как обычно не дают объективной информации о соотношении микроорганизмов. Кроме того, микробиологическое исследование не представляет возможным получить полную качественную и количественную характеристику микробиоценоза разных ниш организма и тем более не позволяет анализировать особенности популяционных взаимодействий микроорганизмов [22].

Использование количественной полимеразной цепной реакции (тест «Фемофлор 16») дает возможность количественной оценки анаэробной, аэробной флоры, в том числе и по отношению к общей бактериальной массе [30]. Метод секвенирования нового поколения позволяет выделить тотальную ДНК из любых образцов, после чего идентифицировать все микроорганизмы из образца, даже те, которые в чистой культуре получить невозможно [22]. Также в IUSTI упоминается метод определения уровня сиалидазы при БВ, имеющий чувствительность 91,7%.

Лечение

В настоящее время в соответствии с методическими рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) лечение показано только женщинам с симптомным течением БВ [2]. По всей видимости, это является оправданным, поскольку существуют здоровые женщины с типом бактериального сообщества, который характеризуется преобладанием анаэробов, что обусловлено генетическими особенностями макроорганизма [31].

Согласно рекомендациям европейского руководства IUSTI и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2018 г., лечение БВ показано женщинам:

- При наличии симптомов.
- Вне зависимости от наличия симптомов:
 - пациенткам, планирующим хирургические операции на влагалище, шейке матки и придатках;
 - беременным с преждевременными родами или поздним выкидышем в анамнезе.

Рекомендуемыми препаратами для лечения БВ признаны метронидазол и клиндамицин [4]. Применяются указанные антибиотики перорально либо интравагинально [32].

Рекомендуемыми схемами лечения БВ признаны:

- Метронидазол 400–500 мг внутрь 2 раза в день в течение 5–7 дней.
 - Интравагинальный гель метронидазола (0,75%) 1 раз в день в течение 5 дней или
 - Интравагинальный крем клиндамицина (2%) 1 раз в день в течение 7 дней.
- Альтернативные схемы лечения БВ:
- Метронидазол 2 г перорально в однократной дозе, или

- Тинидазол 2 г перорально в однократной дозе, или
- Тинидазол 1 г перорально в течение 5 дней, или
- Клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней, или
- Деквалиния хлорид 10 мг – вагинальная таблетка 1 раз в день в течение 6 дней [28].

Длительное лечение метронидазолом в течение 5–7 дней имеет лучшую эффективность по сравнению с однократной терапией метронидазолом [28]. Однако при сравнении эффективности лечения между двумя группами пациенток, получавшими терапию метронидазолом перорально в течение 7 и 14 дней, не было выявлено никакой разницы [33].

Систематический обзор исследований показал, что эффективность клиндамицина и метронидазола сопоставима как через неделю, так и через месяц после окончания терапии и составляет примерно 60–90% случаев выздоровления. Однако согласно рекомендациям европейского руководства IUSTI и ВОЗ от 2018 г. частота побочных эффектов, полученных в результате использования метронидазола, выше по сравнению с использованием клиндамицина [28].

Показано, что присутствие аэробной флоры при БВ приводит к снижению эффективности метронидазола до 55%, что требует дополнительных воздействий на эти микроорганизмы [34]. При смешанном или аэробном дисбиозе большей эффективностью обладает клиндамицин, в то время как при анаэробном дисбиозе – метронидазол [28].

Имеются данные о том, что при применении комбинированных средств удается достигнуть лучшего эффекта при ассоциациях анаэробов, кокковой флоры и грибов. В таких клинических случаях рациональным решением может стать крем для интравагинального использования с клиндамицином и буютоконазолом (Клиндацин® Б пролонг) [35]. Клиндамицин фосфат – антибактериальный препарат с широким спектром действия из группы линкозамидов. Механизм его действия состоит в нарушении внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосомы. На ряд грамположительных кокков оказывает бактерицидное действие. Препарат активен в отношении *Staphylococcus* spp. (в том числе *S. epidermidis*, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp. (кроме *Enterococcus faecalis*), *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* spp., анаэробных и микроаэрофильных грамположительных кокков (включая *Peptococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp.), *Bacteroides* spp. Буютоконазол – производное имидазола, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* и некоторых грамположительных бактерий. Механизм действия связан с инактивацией фермента C14 α -деметилазы, благодаря чему клетки дрожжеподобных грибов лишаются строительного материала, обеспечивающего прочность клеточной стенки. В результате хрупкая мембрана не выдерживает осмотического давления, и клетка разрывается. Хорошие результаты продемонстрировал Клиндацин® Б пролонг при лечении БВ и смешанного дисбиоза; существуют данные о высокой эффективности терапии БВ в сочетании с вульвовагинальным кандидозом препаратом Клиндацин® Б пролонг, а также значительном уменьшении риска рецидивов данной патологии [35]. За счет гидрофильной кремевой основы при интравагинальном применении крем не плавится, благодаря чему активные вещества находятся на слизистой оболочке влагалища на протяжении 1–3 дней. Это объясняет высокую биоадгезивность лекарственной формы и пролонгированный характер действия. Удобный режим использования (1 раз в течение 3 дней), отсутствие нежелательных явлений, простой способ введения препарата способствуют повышению приверженности пациенток лечению [36].

Таким образом, согласно рекомендациям европейского руководства IUSTI и ВОЗ от 2018 г. терапией БВ 1-й линии является метронидазол в пероральной форме в течение 5–7 дней или клиндамицин в вагинальной форме в течение 5–7 дней (уровень достоверности 1А) [28]. Однако при применении клиндамицина и метронидазола в виде вагинальных кремов возможно уменьшение эффективности презервативов, поскольку в состав кремов входят минеральные масла, воздействующие на латекс [28].

В последнее время многими мировыми экспертами признается «русский» метод двухэтапной терапии с применением пробиотиков [5]. Некоторые зарубежные авторы считают, что внутренний прием *L. acidophilus* или *L. rhamnosus* в комбинации с *L. reuteri* является эффективным методом профилактики рецидивов БВ [37]. *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза, обладают способностью уничтожать аэробную флору (*Escherichia coli*) и, наряду с метронидазолом, нарушать биопленку [38, 39].

Проблема рецидивирования процесса

В настоящее время перед учеными и врачами стоит проблема недостаточной эффективности терапии БВ, поскольку положительный результат лечения рекомендуемыми средствами (метронидазол, клиндамицин) составляет 80–90% [32], но процент рецидивирования БВ остается высоким [4, 40]. Bradshaw и соавт. сообщили, что процент рецидивирования БВ может достигать 58–60% через 1 год после лечения. Cook и соавт. продемонстрировали, что после завершения лечения метронидазолом 30–40% пациенток отмечают рецидивирование процесса в течение 3 мес [32]. J. Wilson сообщил, что процент рецидивирования БВ составляет 15–30% сразу после лечения [41]. По результатам исследования Hilter и Holmes частота рецидивирования БВ достигла 80% в течение 9 мес [32]. Таким образом, необходимо исследовать альтернативные подходы к лечению БВ для снижения частоты рецидивирования процесса. Рецидивирующий БВ не имеет общепринятого определения и критериев постановки диагноза [25]. Считается, что наличие повторяющихся случаев БВ после проведенного лечения позволяет говорить о рецидивирующем БВ. T. Klatt и соавт. дали определение рецидивирующему БВ как процессу с «хотя бы 3 случаями повторяющегося БВ в течение 2 лет» [8]. Cook и соавт. считают, что рецидивирующий БВ – процесс с 3 и более случаями БВ за год [32]. По мнению A. Marshall, рецидивирующий БВ – «повторение процесса один или несколько раз после завершения лечения» [25]. Стандартизация определения рецидивирующего БВ требуется для диагностики и лечения с оценкой эффективности. Единственным признанным методом лечения рецидивирующего БВ в настоящее время является местное применение метронидазола на ночь по схеме дважды в неделю в течение 6 мес [25]. При этом, согласно A. Marshall и соавт., лечение половых партнеров не рекомендуется [25].

Данные исследований позволяют предположить существование двух механизмов рецидивирования процесса: реинфекция и персистенция [32].

Механизм «реинфекции» подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими более низкую частоту рецидивов среди женщин, воздерживающихся от половых контактов либо предохраняющихся презервативами, по сравнению с женщинами, ведущими активную половую жизнь без предохранения [42]. Некоторые авторы придерживаются мнения, что лечение обоих партнеров

оказывает быстрое и устойчивое влияние на состав микробиоты влагалища с уменьшением численности бактерий и их разнообразия [43].

Однако в 2012 г. S. Mehta представил метаанализ, основанный на данных 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), продемонстрировавших отсутствие эффекта от лечения половых партнеров женщин, страдающих рецидивирующим БВ. Но автор сделал вывод, что РКИ изначально содержали недостатки дизайна: критерии включения и исключения не соблюдались, расчет объема выборки не был должным образом выполнен, методы «ослепления» не соблюдались, приверженность терапии мужчин и женщин не упоминалась [44]. Авторы Wilson, Feithers предположили, что отсутствие доказательств эффективности терапии половых партнеров в предупреждении рецидивирования БВ свидетельствует о том, что «реинфекция» не является механизмом рецидивирования БВ [32].

Аналогичные результаты приведены в систематическом обзоре, основанном на 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [20].

Кокрановский систематический обзор 7 РКИ показал, что лечение антибиотиками сексуальных партнеров по сравнению с применением плацебо не увеличивает частоту клинического улучшения у женщин с БВ и не снижает частоту рецидивов [45]. Теория «персистирования» БВ как механизма рецидивирования процесса имеет больше шансов на существование. Персистирование встречается при неспособности *Lactobacillus* spp. восстановить свое доминирование в микробиоте влагалища или при неэффективном лечении [32].

Есть мнение о том, что *G. vaginalis* может встречаться у 100% пациенток с рецидивирующим БВ [46, 47]. Напротив, К.И. Плаховой и соавт. было показано, что у пациенток с рецидивирующим БВ *A. vaginae* обнаруживали в 100% случаев [48]. Похожие результаты были получены в исследовании Л.В. Боровковой и соавт., показавших, что *A. vaginae* чаще обнаруживается при рецидивирующем течении БВ: при первичном эпизоде заболевания *A. vaginae* выявлен как самостоятельный патоген у 41 (2,4%) пациентки, *A. vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis* – у 8 (1,2%); тогда как при рецидивирующем течении БВ *A. vaginae* был обнаружен у 114 (70,3%) пациенток, ассоциация *A. vaginae* и *G. vaginalis* – у 7 (4,3%). При лечении рецидивирующего БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, клиндамицин оказался эффективнее метронидазола [49].

Определенная роль в рецидивировании БВ отводится формированию биопленок. Бактерии в биопленках сохраняют жизнеспособность при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающих необходимые для подавления отдельных бактерий [50]. При повторном применении одних и тех же препаратов наблюдаются механизмы кворумной сигнализации и обмена генетической информации в пределах биопленки, в результате чего формируется резистентность бактерий к ним [51].

БВ и осложнения

БВ увеличивает риск развития многих ИППП, таких как ВИЧ, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, вирус простого герпеса 2-го типа [52, 53]. Было показано, что *Lactobacillus* spp. продуцируют перекись водорода, которая ингибирует рост *N. gonorrhoeae* [54]. Несмотря на то что результаты исследований подтверждают, что БВ значительно увеличивает риск заражения ИППП, также выявлено, что и БВ, в свою очередь, может быть следствием ИППП [54]. J. Schwebke и соавт. определили, что лечение БВ приводит к значительному снижению

случаев инфицирования *C. trachomatis* [33]. Кроме того, у женщин, страдающих БВ, вероятность заражения вирусом простого герпеса 2-го типа и ВПЧ выше в 2 раза [52, 55]. R. Brotman и соавт. продемонстрировали, что у женщин с преобладанием *L. gasseri* в микробиоте влагалища чаще происходит элиминация ВПЧ [55]. R. Brotman и соавт. пришли к выводу, что у женщин, страдающих БВ, либо у тех, у кого преобладают *L. iners* в микробиоте влагалища, имеется наибольшая частота инфицирования ВПЧ [55]. БВ ассоциирован с такими заболеваниями в гинекологической практике, как вагинит, цервицит, неопластические процессы шейки матки, воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, инфекционные осложнения после операций и малоинвазивных вмешательств, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [56, 57]; с акушерскими осложнениями (невынашивание беременности, хориоамнионит, преэклампсия, плацентарная недостаточность, послеродовый эндометрит, субинволюция матки) [58, 59], неблагоприятными неонатальными исходами (респираторный дистресс-синдром, неонатальная инфекция, внутрижелудочковые кровоизлияния и др.) [60].

Заключение

В настоящее время данные литературы подчеркивают, что вопросы этиологии, патогенеза БВ, причины рецидивирования процесса до конца не изучены, неизвестны причины отсутствия отдаленной эффективности терапии БВ. Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на изучение предикторов и прогностических признаков рецидивирования и персистирования процесса, различий в микробиоте влагалища у пациенток с рецидивирующим и персистирующим БВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

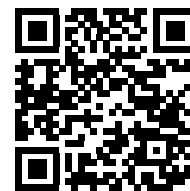
1. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI:10.1038/nature11234
2. Centers for Disease Control and Prevention. STD Treatment Guidelines, 2015.
3. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016;3:4.
4. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl. 1):S14-20.
5. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., и др. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019 [Prilepskaia VN, Kira EF, Gomberg MA, et al. Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. Moscow, 2019 (in Russian)].
6. Villaseca R, Ovalle A, Amaya F, et al. Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(1):30-6.
7. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-23.
8. Klatt TE, Cole DC, Eastwood DC, Barnabei VM. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. *J Reprod Med*. 2010;55(1-2):55-61.
9. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4610-7.
10. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis*. 2016;214(1):1-5. DOI:10.1093/infdis/jiw121

11. Ranjit E, Raghubanshi BR, Maskey S, Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018;2018:8349601.
12. Guedou FA, Van Damme L, Deese J, et al. Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2013;13:208.
13. Muzny CA, Sunesara IR, Austin EL, et al. Bacterial vaginosis among African American women who have sex with women. *Sex Transm Dis.* 2013;40(9):751.
14. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2009;200(11):1662-70.
15. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864-9.
16. Papanikolaou EG, Tsanadis G, Dalkalitsis N, Lolis D. Recurrent bacterial vaginosis in a virgin adolescent: a new method of treatment. *Infection.* 2002;30(6):403-4.
17. Дикке Г.Б. Значение оральной контрацепции в профилактике рецидивов бактериального вагиноза и снижении риска воспалительных заболеваний органов малого таза. *Проблемы репродукции.* 2017;23(4):32-6 [Dikke GB. Znachenie oral'noi kontratsepsii v profilaktike retsidivov bakterial'nogo vagozoz i snizhenii riska vospalitel'nykh zabozevanii organov malogo taza. *Problemy reproduksii.* 2017;23(4):32-6 (in Russian)].
18. De Seta F, Restaino S, Banco R, et al. Effects of estroprogestins containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):830-5.
19. Madden T, Grentzer JM, Secura GM, et al. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study. *Sex Transm Dis.* 2012;39(3):217-22.
20. Hay P. Bacterial vaginosis. *Medicine.* 2014;42(7):359-63.
21. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H, et al; Group BVS. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am J Public Health.* 2001;91(10):1664-70.
22. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Смирнова С.О., и др. Микробиота влагалища: диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений. М., 2015 [Manukhin IB. Vaginal microbiota: diagnosis, impact on women's health and correction of disorders. Moscow, 2015 (in Russian)].
23. Dahal P, Jhendi S, Pun CM, Maharjan L. Assessment of Risk Factors and Medication Use for Infectious Vaginitis Among Females of Reproductive Age Visiting Maternity Hospital of Pokhara, Nepal. *The Open Public Health Journal.* 2017;10(1):140-7.
24. Baeten JM, Hassan WM, Chohan V, et al. Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonization among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect.* 2009;85(5):348-53.
25. Marshall AO. Managing Recurrent Bacterial Vaginosis: Insights for Busy Providers. *Sex Med Rev.* 2015;3(2):88-92.
26. Martin DH, Mrazek JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl. 1):S36-41.
27. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.
28. Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258-72.
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl. 1):4680-7. DOI:10.1073/pnas.1002611107
30. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., и др. Биопленки влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? *Акушерство и гинекология.* 2011;1:57-65 [Voroshilina ES, Tumbinskaia LV, Donnikov AE, et al. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniia kolichestvennoi PTCR: chto est' norma? *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;1:57-65 (in Russian)].
31. Reid G. Has knowledge of the vaginal microbiome altered approaches to health and disease? *F1000Res.* 2018;7:460. DOI:10.12688/f1000research.13706.1
32. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial Vaginosis – A Brief Synopsis of the Literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:143-8.
33. Schwebke JR, Desmond RA. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):213-9.
34. Verwijs MC, Agaba SK, Darby AC, van de Wijgert JHHM. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;S0002-9378(19):31007-5. DOI:10.1016/j.ajog.2019.08.008
35. Левочкина Л.Н., Варда С.В. Комплексная терапия бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2018;2 [Levochkina LN, Varda SV. Kompleksnaia terapiia bakterial'nogo vagozoz. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;2 (in Russian)].
36. Сергиенко Г.С., Тазина Т.В., Жучков М.В. Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и бутаконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом. *Гинекология.* 2018;20(1):68-70 [Sergiyenko GS, Tazina TV, Zhuchkov MV. The possibilities of clindamycin and butoconazole containing vaginal cream in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2018;20(1):68-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_20.1.68-70
37. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(1):79-86. DOI:10.1097/LGT.0b013e31829156ec
38. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;4:307-13 [Dikke GB. Bakterial'nyi vagozoz: novye aspekty etiopatogeneza i vybora terapevticheskikh strategii. *RMZh. Mat' i ditia.* 2019;4:307-13 (in Russian)].
39. Reid G. The development of probiotics for women's health. *Canad J Microbiol.* 2017;63(4):269-77. DOI:10.1139/cjm-2016-0733
40. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infect Dis.* 2015;15:292.
41. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):8-11.
42. Hutchinson KB, Kip KE, Ness RB. Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora. *Epidemiology.* 2007;18(6):702-8.
43. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190199. DOI:10.1371/journal.pone.0190199
44. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Infect.* 2012;39(10):822-30.
45. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD011701. DOI:10.1002/14651858.CD011701.pub2
46. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e73055. DOI:10.1371/journal.pone.0073055
47. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828-36. DOI:10.1086/506621
48. Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., и др. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального ва-

- гиноза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;5:9-13 [Plakhova KI, Atroshkina ME, Il'ina EN, et al. Rol' Atopobium vaginae pri retsidivirovaniy bakterial'nogo vaginoza. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007;5:9-13 (in Russian)].
49. Боровкова Л.В., Пономарева И.В., Косарева А.А., Колобова С.О. Роль A. vaginae в генезе рецидивирующего бактериального вагиноза. *Медицинский альманах*. 2016;5:83-5 [Borovkova LV, Ponomareva IV, Kosareva AA, Kolobova SO. Rol' A. vaginae v geneze retsidiviruiushchego bakterial'nogo vaginoza. *Meditsinskiy al'manakh*. 2016;5:83-5 (in Russian)].
50. Lewis FM, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):643-54. DOI:10.1097/AOG.0000000000001932
51. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):481-7.
52. Bautista CT, Wurapa EK, Sanchez JL. Brief report: Associations between antecedent bacterial vaginosis and incident chlamydia and gonorrhea diagnoses, U.S. Army females, 2006–2012. *MSMR*. 2016;23(2):32-4.
53. Bautista CT, Wurapa EK, Sateren WB, et al. Association of Bacterial Vaginosis With Chlamydia and Gonorrhea Among Women in the U.S. Army. *Am J Prev Med*. 2017;52(5):632-9.
54. Gallo MF, Macaluso M, Warner L, et al. Bacterial vaginosis, gonorrhea, and chlamydial infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a longitudinal analysis of possible causal links. *Ann Epidemiol*. 2012;22(3):213-20.
55. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis*. 2014;210(11):1723-33.
56. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):219-23. DOI:10.1016/j.ajog.2019.09.002
57. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod*. 2016;31(4):795-803. DOI:10.1093/humrep/dew026
58. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9.
59. Dingens AS, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):278.
60. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013;4:79-87 [Menukhova YuN. Bakterial'nyi vaginoz: etiopatogenez, kliniko-laboratornye osobennosti. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013;4:79-87 (in Russian)].
61. Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV) – associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115-9. DOI:10.1016/j.anaerobe.2017.05.005
62. Thellin O, Zorzi W, Zorzi D, et al. Lysozyme as a cotreatment during antibiotics use against vaginal infections: An in vitro study on Gardnerella vaginalis biofilm models. *Int Microbiol*. 2016;19(2):101-7. DOI:10.2436/20.1501.01.268
63. McMillan A, Dell M, Zellar MP, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;86:58-64. DOI:10.1016/j.colsurfb.2011.03.016
64. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):1-6. DOI:10.1007/s00404-019-05142-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU