



В.Е. Радзинский, Н.И. Тапильская, Д.В. Яцышина

В поисках утраченной лактофлоры

Возможности новой схемы восстановления
вагинального микробиоценоза

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского



Приложение к журналу

StatusPraesens
profmedia 2021

В.Е. Радзинский, Н.И. Тапильская, Д.В. Яцышина

В поисках утраченной лактофлоры

Возможности новой схемы восстановления
вагинального микробиоценоза

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
profmedia

2021

УДК 618.1
ББК 57.1
Р152

Авторы:

Виктор Евсеевич Радзинский, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва);

Наталья Игоревна Тапильская, докт. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург);

Дарья Владимировна Яцышина, StatusPraesens (Москва)

Р152 В поисках утраченной лактофлоры. Возможности новой схемы восстановления вагинального микробиоценоза: Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Н.И. Тапильская, Д.В. Яцышина; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 24 с.

ISBN 978-5-907218-32-1

Целостность барьера слизистой оболочки наряду с активностью многочисленных факторов местного иммунитета — компоненты противоинфекционной защиты влагалища, способствующие доминированию лактобацилл в составе локальной микробиоты. При «дефиците» здорового вагинального эпителия, минимальном количестве лактобацилл и сниженной их конкурентоспособности патогены вполне могут обогнать молочнокислые палочки в скорости роста. Это повышает вероятность рецидивов вагинозов и вагинитов после курса антибактериального лечения.

На страницах этого информационного бюллетеня освещены современные подходы к восстановлению нормальной микрофлоры после назначения антимикробных препаратов и предотвращению рецидивов заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. Отдельно рассмотрены перспективы использования локальных средств при ведении пациенток с гинитоуринарным менопаузальным синдромом, в том числе у женщин с отягощённым онкоанамнезом.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.1
ББК 57.1

ISBN 978-5-907218-32-1

© Радзинский В.Е., Тапильская Н.И., Яцышина Д.В., 2021
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2021

Соотношение микробных и человеческих клеток в организме **женщин выше на треть**, чем у мужчин. За это «ответственны» меньший объём циркулирующей крови и более низкая концентрация эритроцитов¹. Наличие **вагинальной микрофлоры** — ещё один важнейший фактор. Это специфическое и в то же время склонное к **постоянным изменениям** сообщество сотен видов бактерий, грибов и фагов влияет на **качество всей жизни** женщины — от рождения до постменопаузы².

Ответственность за **динамическое равновесие** вагинального сообщества лежит в первую очередь на **лактобациллах**. «Палочки Додерлейна» — так в честь их первооткрывателя, немецкого акушера-гинеколога Альберта Додерлейна (Albert Döderlein), называли когда-то группу более чем из 200 видов микроорганизмов. Дольше века исследователи уточняют их «родословное древо». Начиная с 1980 года ранее признанный доминирующим видом вагинальной микробиоты *Lactobacillus acidophilus* был постепенно «раздроблен» — и сейчас одноимённый **филогенетический комплекс** включает собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri* и др.^{3,4}

В 2020 году произошла настоящая таксономическая революция — семейство *Lactobacillaceae* было радикально реорганизовано. В частности, род *Lactobacillus* «дал начало» 23 новым⁵. Такие наименования, как *Limosilactobacillus* или *Lacticaseibacillus*, уже можно встретить не только в узкоспециальных микробиологических изданиях^{6,7}. Тем не менее эксперты подчёркивают: все новые виды — лактобациллы в широком понимании⁵.

Лактобациллы — ключевой элемент благополучия микроэкосистемы женских половых путей. Их доминирование **препятствует колонизации** влагалища условными патогенами. Молочнокислые палочки даже успешно вступают в борьбу с такими возбудителями инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), как гонококки и хламидии^{8–10}.

Границы дозволенного

Весомое преобладание молочнокислых палочек по-прежнему служит **основным критерием вагинального здоровья**¹¹. Эксперты выделяют в числе семи типов вагинального сообщества (community state type, CST) и 13 подтипов^{12,13} особый, «безлактобациллярный» тип нормальной микрофлоры (CST-IV), но он далёк от оптимального. CST-IV чреват высокими рисками «поломки» естественных за-

[Лактобациллы — ключевой элемент благополучия микроэкосистемы женских половых путей. Их доминирование препятствует колонизации влагалища условными патогенами. Эксперты выделяют «безлактобациллярный» тип нормальной микрофлоры, но он далёк от оптимального.]

щитных механизмов и «сползания» в дисбиоз. Он ассоциирован с такими серьёзными осложнениями, как неоднократные преждевременные роды¹⁴.

Конкретный **состав** микробиоты влагалища во многом зависит от **гормональных флуктуаций**. Он коррелирует с циклическими колебаниями концентраций эстрогенов, может изменяться под действием локальных контрацептивных средств с местным высвобождением прогестинов, связан с особенностями питания и физической активностью¹⁵.

Высокий уровень **эстрогенов**, обилие **гликогена** и фермента α -амилазы обеспечивают наилучшие условия для роста лактобацилл^{16,17}. Во время менструаций общая численность и видовое разнообразие последних снижены, тогда как количество *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Anaerococcus spp.* нарастает. Вегетарианство и интенсивные физические нагрузки также сопряжены с уменьшением доли молочнокислых палочек¹⁵.

[Высокий уровень эстрогенов и обилие гликогена обеспечивают наилучшие условия для лактобацилл. Во время менструаций численность и видовое разнообразие последних снижены. Вегетарианство и интенсивные физические нагрузки также сопряжены с уменьшением их доли.]

Интересной находкой стало выявление **переходов между типами** вагинальных сообществ у здоровых женщин в течение 28-дневного периода — лишь у 75% CST остался без изменений, тогда как у 25% произошла его смена. Изменения CST зависели и от фазы менструального цикла — исследователи зафиксировали перемены, характерные как для фолликулярной и лютеиновой фаз, так и для перiovуляторного периода¹⁸.

Ориентировка на местности

Влияние гормонов и иных системных факторов на состав вагинальной микробиоты опосредовано **анатомо-физиологическими изменениями** эпителия влагалища¹⁹. Целостность барьера **слизистой оболочки** наряду с активностью многочисленных факторов **местного иммунитета** — компоненты противоинфекционной защиты влагалища, способствующие **доминированию лактобацилл**.

Многослойный плоский **эпителий** — сам по себе **препятствие** на пути инфектов. Он покрыт слоем слизи, и его непрерывно омывает **цервиковагинальная жидкость**. В этой уникальной среде заключён набор антител, в ней же есть муцины и катионные пептиды, активные в отношении бактерий, вирусов и микопатогенов^{20,21}.

Вагинальные эпителиоциты синтезируют даже коллектины — **сурфактантные белки А и D**. Эти традиционные защитники дыхательных путей весьма активно «прикрывают» слизистую оболочку влагалища, обеспечивая связь механизмов врождённого и адаптивного иммунитета, при этом сурфактантный белок D может служить ингибитором проникновения вируса иммунодефицита человека в эпителий^{22,23}.

Местную защиту цервикального эпителия усиливают **лактобациллы**. Важно понимать, что они **не могут** реализовать свою оборонительную функцию без питательного субстрата — **гликогена** вагинальных эпителиоцитов. Синтез молочной кислоты — результат деградации этого вещества, и закономерным итогом «обеднения» клеток слизистой оболочки влагалища этим сложным полисахаридом служит рост рН²⁴.

Выработка молочной кислоты и бактериоцинов — лишь один из компонентов противомикробной активности лактобацилл²⁵. Формирование микроколоний палочек Додерлейна на эпителии служит физическим препятствием для адгезии патогенов²⁶. При наличии обильной лактофлоры гарднереллы и кандиды значимо теряют способность к фиксации на поверхности эпителия²⁷. При этом *Lactobacillus* выбирают для заселения **структурно нормальные** эпителиоциты, расположенные в **поверхностных слоях** слизистой оболочки, — они «обходят стороной» полностью готовые к слущиванию в просвет влагалища клетки, уже потерявшие ядра²⁸.

Благодаря плотному контакту с эпителиоцитами *Lactobacillus* даже способны образовывать **собственные биоплёнки**, препятствуя адгезии патогенов и защищая клетки от разрушительных действий инфектов²⁹. При этом конкуренцию за «место под солнцем» выдерживают не только эндогенные лактобациллы, но и те, которые ввели **экзогенно**. Например, *L. acidophilus* способны вытеснить *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* с поверхности клеток половых путей, а *L. gasseri* — *G. vaginalis* и *Prevotella bivia*³⁰.

Корни зла

Молочнокислые продуценты очень важны и для нормального состояния вагинальной части **шейки матки**. «Сбои» в работе защитных и противовоспалительных механизмов негативно влияют на **цервикальный эпителий**. Его повреждение может быть вызвано не только специфическими агентами — хламидиями, гонококками, трихомонадами, — но и условно-патогенными возбудителями, ассоциированными с вагинитами и бактериальным вагинозом (БВ). При этом велика вероятность того, что патогены будут «прокладывать дорогу» друг другу.

Как часто цервицит бывает **неспецифическим**? По некоторым данным — до 89% эпизодов! К таким выводам пришли индийские учёные по результатам морфологического исследования 613 образцов тканей, полученных в ходе биопсии или после гистерэктомии (онкологические или диспластические изменения служили критерием исключения)³¹. Очевидные недостатки этой работы — отсутствие как молекулярно-биологической оценки состава микробиоты, так и поправки на нередко плановый характер оперативных вмешательств. Тем не менее нельзя от-

[Молочнокислые продуценты очень важны и для нормального состояния вагинальной части шейки матки. Повреждение цервикального эпителия может быть вызвано не только специфическими агентами, но и условно-патогенными возбудителями, ассоциированными с вагинитами и БВ.]

рицать, что цервикальное воспаление нередко «вторит» вагинальному. У каждой второй пациентки с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом (КВВ) российские гистологи выявили **дистрофию эпителия** шейки матки — маркёр длительно текущего воспаления³².

Численное превосходство условно-патогенных микроорганизмов во влагалище — благоприятное условие для беспрепятственной атаки **вируса папилломы человека** (ВПЧ) на цервикальный эпителий³³. Преобладание в составе микробиоты анаэробов, особенно *Prevotella* и *Leptotrichia*, ассоциировано с обнаружением ВПЧ высокого онкогенного риска³⁴. Опасная ассоциация описана и для представителей родов *Sneathia*, *Bacillus*, *Megasphaera*, *Gardnerella*, *Fastidiosipila* и *Dialister*^{35,36}.

Реализация онкогенного потенциала ВПЧ трудно прогнозируема. После контакта с вирусом макроорганизм вполне способен самостоятельно справиться с патогеном, и по прошествии нескольких месяцев возможна спонтанная элиминация возбудителя. В то же время при преобладании условных патогенов во влагалище вероятность продолжительного сосуществования макроорганизма и ВПЧ увеличена.

В частности, у пациенток с «безлактобациллярным» CST-IV спустя год от момента первого «знакомства» ВПЧ **высокого онкогенного риска** всё ещё персистирует³⁷. CST-IV с преобладанием типичных для БВ представителей родов *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и *Sneathia* ассоциирован у женщин репродуктивного возраста с повышением вероятности персистенции ВПЧ в 7 раз (ОШ 7,08; 95% ДИ 1,31–38,33, $p=0,014$). При этом в общей популяции, включая пациенток в постменопаузе, вероятность повышена девятикратно (ОШ 9,38; 95% ДИ 1,85–47,52, $p=0,026$)³⁸.

Естественное течение инфекционного процесса, иммунологические аспекты папилломавирусной инфекции и безопасное время персистенции патогена изучены далеко не полностью. Подобное «поведение» ВПЧ в условиях CST-IV внушает обоснованные опасения. В свою очередь **доминирование лактобацилл** (но не всех!) уменьшает риск персистенции на 65% (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,14–0,89, $p=0,03$)³³ и ингибирует экспрессию онкогенов *E6* и *E7*³⁷.

Лактобацилла странного вида

Итак, **господство лактобацилл** чрезвычайно важно для здоровой экосистемы влагалища³⁹. Чаще всего в репродуктивном периоде во влагалище доминируют *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* и *L. jensenii*. Из них *L. iners*, преобладающие при CST-III, заслуживают особого внимания из-за своего **двойственного поведения**: эти лактобациллы уличены в «дружбе» с патогенными микроорганизмами. Об этом свидетельствует тот факт, что хламидиоз и КВВ **ассоциированы с заменой популяции** *L. crispatus* на *L. iners*, а также с размножением анаэробных родов *Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Roseburia* и *Atopobium*. *L. iners* можно обнаружить как у здоровых женщин, так и у пациенток с БВ в равной степени вероятности^{40–42}.

L. iners выделяется из общего ряда палочек Додерлейна. Этот вид был впервые описан лишь в 1999 году: его представители не образовывали колоний на се-

ллективной для других лактобацилл среде. Пептидогликановый слой *L. iners* достаточно тонок (что также отличает их от всех остальных представителей рода *Lactobacillus*), вследствие чего вид был неоднократно описан как **грамотрицательный**⁴³.

L. iners присущи особые **аггезивные способности**. «Прилипнуть» к эпителиоцитам и отчасти сохраниться при наличии БВ-ассоциированных микроорганизмов им удаётся благодаря связи с фибронектином — гликопротеином на поверхности эпителиальных клеток⁴⁴. Определённые адаптивные преимущества дают также уникальные σ -факторы бактерии — регуляторы транскрипции, с помощью которых инициируется экспрессия генов, нужных для выживания в изменяющихся условиях вагинального биотопа.

Таким образом, этот вид лактобацилл нелегко вытеснить даже патогенам. Однако *L. iners* часто не борются с зачинщиками дисбиоза, а, наоборот, иногда даже **усиливают их аггезию**. В условиях *in vitro* продемонстрировано, что *L. iners* укрепляют связь между цервикальными эпителиоцитами и *G. vaginalis*⁴⁵, чего не делают другие лактобациллы. На практике это означает, что CST-IV часто «перетекает» в БВ⁴⁶.

[Доминирование в микробиоте влагалища *L. iners* ассоциировано с повышением вероятности ВПЧ-инфекции (в 3–5 раз), а риски инфицирования онкогенными типами ВПЧ, развития цервикальной дисплазии или рака возрастают в 2–3 раза по сравнению с преобладанием *L. crispatus*.]

Доминирование в микробиоте влагалища *L. iners* ассоциировано с повышением вероятности папилломавирусной инфекции (в 3–5 раз), а риски инфицирования онкогенными типами ВПЧ, развития **цервикальной дисплазии** или рака возрастают в 2–3 раза по сравнению с преобладанием *L. crispatus*⁴⁷.

Тем не менее **«манипуляция» вагинальным сообществом** здоровых женщин не входит в компетенцию клинициста, даже если в ходе обследования обнаружен потенциально опасный CST. Лечить следует **только заболевание!** **Наличие** самих по себе *L. iners* нельзя считать дисбиозом, если одновременно с этим нет признаков вагиноза, вагинита или других патологических состояний.

ИППП или не ИППП?

Почему стабильность вагинального сообщества даёт сбой, в том числе при преобладании других видов лактобацилл? Как препятствовать эпизодам вагинального неблагополучия и бороться с рецидивами?

Крайне затруднительно, если вообще возможно раскрыть весь спектр механизмов, вносящих вклад в изменение микрофлоры, — к 2019 году во влагалище описан **581 вид** микроорганизмов, классифицированных в 206 различных родов и 96 семейств⁴⁸.

Представления о первопричинах вагинозов и неспецифических вагинитов, а также о триггерах рецидивов до сих пор пестрят белыми пятнами, но наиболее вероятны следующие факторы:

- особенности сексуального поведения;
- спринцевание, неправильное использование или применение ненадлежащих гигиенических средств;
- экстрагенитальные и гинекологические заболевания;
- изменения гормонального фона, в том числе при беременности.

В 2020 году в зарубежном обзоре научной литературы прозвучал неоднозначный вывод: наличие регулярного полового партнёра — значимый фактор риска рецидивов БВ. Дополнительными триггерами названы наличие резервуаров БВ-ассоциированных микроорганизмов вне женских половых путей, низкая приверженность медикаментозной терапии, а также невозвращение **после лечения к оптимальному составу микробиома** (с преобладанием лактобацилл)⁴⁹.

Полученные результаты, конечно, не служат основанием для рекомендаций увеличить количество партнёров — скорее речь идёт о том, что сам факт сексуальных контактов связан с **транзиторным изменением влагалищной микрофлоры** или персистенцией БВ-ассоциированных микроорганизмов. Одним из дискуссионных вопросов остаётся клиническая значимость возможности реинфицирования вследствие передачи биоплёнок **половым путём**⁵⁰.

С одной стороны, такие же биоплёнки, как и во влагалище женщин с БВ, были обнаружены **в моче** мужчин — их половых партнёров⁵¹. С другой — отсутствие как конкретного инфекционного агента, так и аналогичного БВ-диагноза у мужчин затрудняет определение этого дисбиоза как ИППП⁵².

[Сексуальные контакты связаны с транзиторным изменением влагалищной микрофлоры или персистенцией БВ-ассоциированных микроорганизмов. Дискуссионный вопрос — клиническая значимость возможности реинфицирования вследствие передачи биоплёнок половым путём.]

В любом случае одновременное лечение больной и её партнёра не позволило решить проблему рецидивирования. Авторы Кокрейновского систематического обзора 2016 года (семь исследований, n=1026; до настоящего времени обзор не обновлён) заключили, что этот подход не способствует клиническому улучшению и **не приводит к снижению частоты рецидивов** у женщин, зато увеличивает вероятность нежелательных явлений у мужчин⁵³.

В августе 2021 года увидели свет обескураживающие результаты плацебо-контролируемого исследования антибактериальной терапии пары при БВ. Точное соблюдение мужчинами плана лечения снижало вероятность неудачи лечения на 15%, но в целом итоги были неутешительны — справиться с БВ не удалось у 81% пациенток группы совместного лечения и у 80% — группы «мужского плацебо»⁵⁴.

Дополнительный уровень сложности в отношении классификации БВ как ИППП вносит весьма вероятная передача БВ от женщины к женщине при од-

[Отсутствие как конкретного инфекционного агента, так и аналогичного БВ-диагноза у мужчин затрудняет определение этого дисбиоза как ИППП. В любом случае одновременное лечение больной и её полового партнёра не позволило решить проблему рецидивирования БВ.]

нополюх сексуальных контактах^{55,56}. В этой ситуации, если у половой партнёрши есть симптомы БВ, разумно назначить курс терапии и ей.

Как обстоит дело с рецидивирующим КВВ? Мужчины — половые партнёры пациенток с этим микозом чаще всего не имеют кандид в составе генитальной микрофлоры⁵⁷. Профилактическое лечение при отсутствии симптоматики им не рекомендовано⁵². Как и в случае с БВ, ответ на вопрос о половой передаче микоеинфекции осложнён необходимостью учитывать однополюе связи: для этой ситуации исследователи как предполагают, так и отвергают возможность трансмиссии микопатогенов⁵⁸.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при аэробном вагините в лечении следует задействовать только лишь самих пациенток с соответствующим диагнозом, а вот назначать терапию половым партнёрам или партнёршам при отсутствии симптомов не нужно^{52,59}.

Последствия микровойн

В терапии пациенток с патологическими выделениями из половых путей используют многочисленные антибиотики и антисептики, выбор которых обусловлен конкретной ситуацией и зависит от таких факторов, как предварительный диагноз, возраст пациентки, течение заболевания, наличие беременности, аллергический анамнез и др.⁶⁰

Завершив курс терапии, следует повторно осмотреть пациентку и проконтролировать излечение с помощью тех же анализов, которые помогли выявить инфекции. Как правило, физиологическое восстановление пула молочнокислых палочек происходит спустя определённый период времени, однако успешность заполнения лактобациллярной ниши зависит от множества факторов.

- Количество оставшихся «в живых» лактобациллярных колоний после использования антибиотиков: под «косу» противомикробных препаратов попадают не только болезнетворные агенты, но и вполне полезные представители человеческого микробиома⁶¹.

- Состояние влагалищного эпителия. Из-за предшествующей инфекционной атаки клетки слизистой оболочки могут быть значимо повреждены — эпителиоциты не способны продуцировать необходимое для полноценной функциональной активности лактобацилл количество гликогена. При этом условно-патогенные анаэробы не нуждаются в полисахаридах и способны успешно колонизировать не только поверхностные, но и базальные слои.

При «дефиците» здорового вагинального эпителия, минимальном количестве лактобацилл и сниженной их конкурентоспособности патогены вполне могут обогнать молочнокислые палочки в скорости роста. Кроме того, даже по-

сле антибактериальной терапии не исключено персистирование полимикробных биоплёнок⁴² — в таких ситуациях высока вероятность рецидивов вагинальных инфекций.

Реалии и перспективы

Ведущие эксперты признают, что возможности **изолированной антимикробной терапии** в борьбе с вагинозами и вагинитами довольно ограничены⁵⁰. Её успехи несомненны, но краткосрочны и неустойчивы, поскольку они не устраняют — и даже могут усугублять — дисбаланс вагинальной микрофлоры.

Юридические коллизии

Распространённость ИППП велика, и у пациенток с жалобами на патологические выделения из половых путей **необходимо исключить специфических возбудителей**. Достоверно определить наличие или отсутствие таковых возможно при помощи молекулярной диагностики — полимеразной цепной реакции или изотермической амплификации нуклеиновых кислот (nucleic acids sequence-based amplification, NASBA). Чувствительность и специфичность этих методов достигает **98–100%**⁶².

Однако возможности выполнения **высокоэффективных** молекулярно-биологических тестов ограничены **организационными рамками**: эти методы не входят в базовую программу ОМС, а потому финансовые расходы придётся нести самим пациенткам. При этом вполне может оказаться, что **адекватная диагностика** женщинам «не по карману» и недовольство платными назначениями перерастёт в конфликт с врачом или медицинской организацией.

Избежать этого возможно. Во-первых, следует уточнить, включены ли диагностические тесты **в территориальную программу ОМС** — тогда выявление ИППП молекулярно-биологическими методами «ляжет на плечи» регионального бюджета. Во-вторых, у акушера-гинеколога есть право «переадресовать» пациентку специалистам кожно-венерологического диспансера, письменно зафиксировав **необходимость выполнения дифференциальной диагностики**. В-третьих, перед женщиной всегда должен быть выбор — клиницисту следует сначала предложить лечебно-диагностическую помощь в рамках государственных гарантий, а только затем говорить о платном обследовании.

[Возможности изолированной антимикробной терапии в борьбе с вагинозами и вагинитами довольно ограничены. Её успехи несомненны, но краткосрочны и неустойчивы, поскольку они не устраняют — и даже могут усугублять — дисбаланс вагинальной микрофлоры.]

[Недавно предметом внимания учёных стали перспективы топического введения лактобацилл как нового подхода к профилактике рецидивов инфекций мочевых путей. Потеря вагинальной лактофлоры повышает их риск, что особенно важно у пациенток с ГУМС.]

Поиск новых возможностей **восстановления баланса** во влагалище заставил исследователей обратить особое внимание на пробиотики — живые микроорганизмы, которые при использовании в адекватных количествах способны приносить пользу для здоровья. Назначение этих препаратов при урогенитальных инфекциях может повысить эффективность терапии и снизить **частоту рецидивов**⁶³.

Одна из перспективных стратегий — использование **пробиотиков** в комплексе с основным лечением. Они уже завоевали себе «место под солнцем» в лечении и профилактике урогенитальных заболеваний у женщин⁶⁴. Назначение пробиотиков при БВ ассоциировано со значимым увеличением количества выздоровевших, снижением оценки в баллах по шкале Ньюджента, а также с уменьшением частоты рецидивов⁶⁵. Недавний систематический обзор и метаанализ подчеркнул, что пробиотики обеспечивают **снижение разнообразия** вагинальной микрофлоры и **рост** популяции **лактобацилл**⁶⁶.

В последние годы предметом внимания учёных стали перспективы топического введения лактобацилл как нового подхода к профилактике рецидивов **инфекций мочевых путей**. Потеря вагинальной лактофлоры повышает их риск, что особенно важно у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС)⁶⁷. Палочки Додерлейна способны влиять на опасные свойства уропатогенов, включая наиболее распространённый из них — *E. coli*⁶⁸.

Пока же большинство исследований использования пробиотиков в акушерстве и гинекологии посвящены **второму этапу** терапии БВ. Средства этой группы могут уменьшить выраженность симптомов, а также способствовать **нарушению структуры** патогенных биоплёнок и восстановлению нормальной микрофлоры влагалища^{69–71}.

В апреле 2021 года увидел свет крупнейший систематический обзор результатов научных работ по назначению пробиотиков в акушерстве и гинекологии, опубликованных за последние 15 лет. Метаанализ показал, что пробиотики помогают уменьшить количество патогенных микроорганизмов во влагалище (особенно *Gardnerella* и *Atopobium*) и параллельно с этим способствуют **росту лактобацилл**⁶⁶. Есть все основания полагать, что эти препараты эффективны для лечения и профилактики урогенитальных инфекций. Однако для окончательных выводов необходимы дополнительные крупномасштабные исследования⁷².

Санкции против рецидивов

Доказательная база, подтверждающая результативность использования пробиотиков, **постоянно пополняется**. Например, недавно российские исследователи опубликовали обнадеживающие итоги **продолжительной схемы** назначения препаратов этой группы⁷³.

В отечественной научной работе приняли участие 117 пациенток репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и **вульвовагинитами**. Во время гинекологического осмотра у всех женщин выявили наличие патологических выделений из половых путей. Во влагалищных мазках у большинства обнаружили **лейкоциты**, снижение лактобацилл и **преобладание условно-патогенной микрофлоры**.

Для лечения вульвовагинитов применяли антисептик (декваиния хлорид) и препарат локального действия, содержащий эстриол и *L. acidophilus* KS400. При этом **схемы назначения** между группами пациенток **отличались**.

- В первой группе по завершении курса терапии — последовательное применение деквалиния хлорида (6 дней) и «Гинофлора Э» (6 дней) — лечение дополнили. Женщин проинструктировали о том, что в первую фазу **двух последующих менструальных циклов** они должны будут вновь использовать влагалищный пробиотик в течение 6 дней. Таким образом, дотация молочнокислых палочек была пролонгированной.

- В группе сравнения пациентки применяли также **стандартную схему** лечения вульвовагинитов, используя антисептик и пробиотик последовательно (декваиния хлорид, затем *L. acidophilus* KS400). По её завершении других терапевтических назначений не делали.

[Пробиотики уже завоевали себе «место под солнцем» в лечении и профилактике вульвовагинитов. Их использование ассоциировано со значимым увеличением количества выздоровевших, а также со снижением частоты рецидивов. При этом обнадёживающих результатов удалось достичь при помощи пролонгированной схемы введения лактобацилл.]

В обеих группах использование антисептика и пробиотика обеспечило **высокую клиническую эффективность** у пациенток с ВЗОМТ — патологические выделения из половых путей были устранены у 94,5%. При этом пролонгированное назначение средства «Гинофлор Э» было ассоциировано с поддержанием физиологического микробиоценоза влагалища в течение 6 мес после лечения у 82% (в группе сравнения — 46,4%), а также со снижением частоты рецидивов вульвовагинита почти вдвое.

Результаты научной работы ценны своей наглядностью: пролонгированная схема терапии имеет явные преимущества. Длительность курса может вызывать сомнения у клиницистов относительно приверженности пациенток. Отметим, что процесс лечения не был обременителен для женщин — 87,2% точно следовали рекомендациям врача, лишь шесть участниц самостоятельно завершили курс пробиотиков после второго месяца.

Не исключено, что в ближайшем будущем после результатов более масштабных исследований мы увидим обновлённую схему назначения пробиотиков в нормативных документах, регламентирующих лечение женщин с вульвовагинитами, — **продолгованную дотацию** взамен использования непродолжительного этапа после воздействия противомикробных препаратов.

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ИННОВАЦИИ



НОВЫЙ ПОДХОД К ДВУХЭТАПНОЙ ТЕРАПИИ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ПАЦИЕНТОК С ВЗОМТ



Цель исследования

Оценить эффективность новой схемы лечения вульвовагинитов на фоне ВЗОМТ — противомикробное средство и пробиотик в пролонгированном режиме (три цикла).



Пациентки

73 женщины с вульвовагинитом и ВЗОМТ.

Рецидивы вульвовагинальных инфекций в анамнезе (не менее 3–4 раз в течение года).

МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основная группа

45 ЖЕНЩИН



Деквалиния хлорид **по 1 таблетке (10 мг)** и комбинация ацидофильных лактобацилл и эстриола ежедневно — **6 сут**

Комбинация ацидофильных лактобацилл и эстриола в I фазу двух последующих менструальных циклов ежедневно — **6 сут**

Группа сравнения

28 ЖЕНЩИН



Деквалиния хлорид **по 1 таблетке (10 мг)** ежедневно — **6 сут**

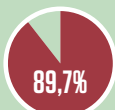
Затем:

комбинация ацидофильных лактобацилл и эстриола — **6 сут**

ОЦЕНКА ЛАКТОФЛОРЫ

Пациентки с *Lactobacillus spp.* 10^8 КОЕ/мл и более

Через 3 мес

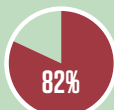


Основная группа

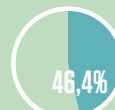


Группа сравнения

Через 6 мес



Основная группа



Группа сравнения

ВЫВОД:

Даже **двухэтапной терапии** может быть недостаточно, чтобы избежать рецидива **вульвовагинита** у пациенток с **ВЗОМТ**. Исследователи **усовершенствовали** схему лечения — пролонгированное назначение пробиотика препятствует реактивации условно-патогенной микрофлоры.

ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза

* Селихова М.С., Солтыс П.А., Смольянинов А.А. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — №20 (2). — С. 58–64.

В особых случаях

В репродуктивном возрасте при сохранённой функции яичников **эстрогены** поддерживают пролиферацию вагинального эпителия и **адекватную толщину** слизистой оболочки половых путей. При гипоестрогении она теряет эластичность и истончается, а поверхностные слои становятся бледными и атрофичными. Неблагоприятные изменения носят не только морфологический характер — влагалищная среда уже **практически не содержит гликогена**, достаточного для поддержания популяции лактобактерий⁷⁴.

Так, у женщин в постменопаузе количество этого вещества во влагалищном отделяемом значительно ниже, чем в репродуктивный период (медиана 0,002 против 0,065 мкг/мкл соответственно; $p=0,03$)⁷⁵. Естественным следствием этого процесса служит уменьшение пула лактобактерий, что и выявляют у 49,7% пациенток по данным такого современного высокоинформативного метода, как секвенирование 16S рибосомальной РНК⁷⁶.

Местная терапия эстрогенами позволяет нормализовать вагинальный микробиоценоз и способствует профилактике урогенитальных инфекций. Клиническое исследование применения препарата с ультранизкой дозой эстриола (0,03 мг) и пробиотиком (штамм *L. acidophilus* KS400) показало, что по сравнению с плацебо эта комбинация значительно уменьшила **выраженность ГУМС** и способствовала росту лактобацилл⁷⁷.

[При гипоестрогении вагинальный эпителий теряет эластичность и истончается, а поверхностные слои становятся бледными и атрофичными. При этом влагалищная среда уже практически не содержит гликогена, достаточного для поддержания популяции лактобактерий.]

Использование местных гормоносодержащих препаратов у **пациенток онкогинекологического профиля** служит предметом горячих дискуссий. Симптомы урогенитальной атрофии — зуд, сухость, диспареуния — отмечают как во время специализированного лечения, так и в течение продолжительного периода после него. При этом нарушения вносят **дополнительный негативный вклад** в качество жизни⁷⁸.

Российские клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2021) указывают как **абсолютные противопоказания** к менопаузальной гормональной терапии **рак молочной железы** (РМЖ; диагностированный, подозреваемый или в анамнезе), а также диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования⁷⁹. Эксперты Североамериканского общества по менопаузе (North american menopause society, NAMS) более «либеральны» — они допускают использование низкодозированных вагинальных эстрогенов у пациенток с выраженным ГУМС, успешно завершивших лечение РМЖ или продолжающих терапию ингибиторами ароматазы⁸⁰. Французские коллеги рассматривают использование локальных средств только у женщин с РМЖ **в анамнезе**⁸¹.

ОДИН ПРОБИОТИК — МНОГО СХЕМ



ЗУБИОТИК С ЭСТРОГЕННЫМ КОМПОНЕНТОМ В БОРЬБЕ С ДИСБИОЗОМ ВЛАГАЛИЩА

ПОКАЗАНИЯ

НАЗНАЧЕНИЕ *PER VAGINAM*



1

После антибактериальной терапии вагинозов и вагинитов



1-2 ТАБЛЕТКИ

Ежедневно в течение 6–12 сут



2

Рецидивы вагинита у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза



1 ТАБЛЕТКА

Ежедневно после курса противомикробной терапии, затем ежедневно в течение 6 сут в I фазу двух последующих менструальных циклов*



3

Эстрогензависимый атрофический вагинит в постменопаузе



1 ТАБЛЕТКА

Ежедневно в течение 6–12 сут



1 ТАБЛЕТКА

Далее поддерживающая доза — 1–2 раза в неделю



— антисептик



— эстриол + *Lactobacillus*

ВЫВОД: Помимо «стандартного» второго этапа ведения пациенток с **дисбиозом влагалища** существуют **альтернативные схемы** восстановления лактофлоры, эффективные в особых клинических ситуациях. Привести к «общему знаменателю» все случаи вагинозов и вагинитов **нельзя!**

* Селихова М.С., Солтыс П.А., Смольянинов А.А. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — №20 (2). — С. 58–64.

Сыр «только для женщин»

Помимо **антимикробной активности** *Lactobacillus* учёные активно исследуют их «технологические» свойства. Без анализа таких физических характеристик, как способность к выживанию при определённых температурах, устойчивость по отношению к разным химическим агентам и факторам окружающей среды, невозможна разработка новых пробиотических препаратов и функциональных продуктов.

Итальянские исследователи задались целью обновить список продуктов с **пробиотическими** свойствами. Итогом технологического эксперимента с национальным акцентом стала разработка сыра скваккероне с использованием *L. crispatus*.

Результаты работы «сыроделов-гинекологов» были опубликованы в 2019 году в журнале PLOS One. Лактобациллы, включённые в состав сыра, продемонстрировали достаточную выживаемость при хранении в холодильнике в течение 13 дней и стойкость в условиях *in vitro*, аналогичных желудочно-кишечной среде⁸². При этом органолептические свойства продукта не вызвали нареканий у членов комиссии. Впрочем, только испытания *in vivo* смогут подтвердить возможности влияния подобного молочного продукта на микробиоту влагалища.

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению заболеваний вульвы и влагалища (International society for the study of vulvovaginal disease, ISSVD), опубликованным в июне 2021 года, локальное использование низких и ультранизких доз эстрогенов у больных РМЖ безопасно, особенно при терапии ингибиторами ароматазы⁸³. Следует также отметить, что некоторые специалисты считают возможным назначение топических препаратов и на фоне применения тамоксифена⁸⁴.

Пока же большинство исследований по использованию вагинального эстриола у онкогинекологических пациенток демонстрируют высокий профиль безопасности такой стратегии (при терапии ингибиторами ароматазы). В 2015 году группа бельгийских врачей под руководством проф. Гилберта Дондерса (Gilbert G.G. Donders) изучила **эффективность и безопасность** использования сочетания эстриола и *L. acidophilus* KS400 («Гинофлор») у женщин с РМЖ. Облегчение симптомов вагинальной атрофии было отмечено у 100%, при этом в сыворотке крови наблюдали лишь **преходящее повышение концентраций эстриола без сопутствующего роста значений эстрадиола или эстрона**⁸⁵. Схожие результаты получили ита-

[Использование местных гормоносодержащих препаратов у пациенток онкогинекологического профиля служит предметом горячих дискуссий. Симптомы урогенитальной атрофии отмечают как во время специализированного лечения, так и в течение продолжительного периода после него.]

льянские исследователи (2020) при назначении вагинального эстриола в виде геля⁸⁶.

Впрочем, в любом случае рассмотреть гормональный вариант терапии ГУМС у онкогинекологических пациенток возможно только **после консультации онколога** и неэффективности альтернативных методик (вагинальных лубрикантов)⁸⁷. Принимая коллегиальное решение, следует учитывать локализацию и гистологический подтип опухоли⁸⁸.



«Тройственный союз» здорового эпителия, активного местного иммунитета и нормальной микробиоты влагалища гораздо **сложнее восстановить**, чем разрушить. Воздействие абсолютных или условных патогенов и антибактериальные «химические войны» поражают популяцию лактобацилл, а в условиях ГУМС она страдает вторично — эстрогендефицит отрицательно влияет на слизистую оболочку, которая уже не может поддерживать необходимое количество палочек Додерлейна. В этих ситуациях восстановить «равновесные условия» проще с использованием сочетания двух факторов: воздействия на эпителий и дотации лактобактерий. **SP**

Литература

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans // *Cell*. — 2016. — Vol. 164. — №3. — P. 337–340. [PMID: 26824647]
2. Auriemma R.S., Scairati R., Del Vecchio G. et al. The vaginal microbiome: A long urogenital colonization throughout woman life // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2021. — Vol. 11. — P. 686167. [PMID: 34295836]
3. Lauer E., Helming C., Kandler O. Heterogeneity of the species *Lactobacillus acidophilus* (Moro) Hansen and Moquot as revealed by biochemical characteristics and DNA-DNA hybridization // *Zentralbl. Bakteri. Mikrobiol. Hyg. A*. — 1980. — Vol. 1. — №2. — P. 150–168.
4. Bull M., Plummer S., Marchesi J., Mahenthiralingam E. The life history of *Lactobacillus acidophilus* as a probiotic: A tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2013. — Vol. 349. — №2. — P. 77–87. [PMID: 24152174]
5. Zheng J., Wittouck S., Salvetti E. et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* — 2020. — Vol. 70. — №4. — P. 2782–2858. [PMID: 32293557]
6. Poon T., Juana J., Noori D. et al. Effects of a fermented dairy drink containing *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12. — №11. — P. 3443. [PMID: 33182682]
7. Sampaio K.B., do Nascimento Y.M., Tavares J.F. et al. Development and in vitro evaluation of novel nutraceutical formulations composed of *Limosilactobacillus fermentum*, quercetin and/or resveratrol // *Food Chem.* — 2021. — Vol. 342. — P. 128264. [PMID: 33041168]
8. Foschi C., Salvo M., Cevenini R. et al. Vaginal *lactobacilli* reduce *neisseria gonorrhoeae* viability through multiple strategies: An *in vitro* study // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2017. — Vol. 7. — P. 502. [PMID: 29270390]
9. N'Guessan Gnaman K.C., Bouttier S., Yeo A. et al. Characterization and in vitro evaluation of a vaginal gel containing *Lactobacillus crispatus* for the prevention of gonorrhea // *Int. J. Pharm.* — 2020. — Vol. 588. — P. 119733. [PMID: 32768529]
10. Nardini P., Nahui Palomino R.A., Parolin C. et al. *Lactobacillus crispatus* inhibits the infectivity of *Chlamydia trachomatis* elementary bodies, *in vitro* study // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 29024. [PMID: 27354249]
11. Lepargneur J.P. *Lactobacillus crispatus* as biomarker of the healthy vaginal tract // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. — 2016. — Vol. 74. — №4. — P. 421–417. [PMID: 27492695]
12. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108. — Suppl. 1. — P. 4680–4687. [PMID: 20534435]
13. France M.T., Ma B., Gajer P. et al. VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition // *Microbiome*. — 2020. — Vol. 8. — №1. — P. 166. [PMID: 33228810]
14. Gerson K.D., McCarthy C., Ravel J. et al. Effect of a nonoptimal cervicovaginal microbiota and psychosocial stress on recurrent spontaneous preterm birth // *Am. J. Perinatol.* — 2021. — Vol. 38. — №5. — P. 407–413. [PMID: 33032329]
15. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E. et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise // *mSphere*. — 2020. — Vol. 5. — №4. — P. e00593-20. [PMID: 32641429]
16. Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. *Lactobacilli* dominance and vaginal pH: Why is the human vaginal microbiome unique? // *Front. Microbiol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 1936. [PMID: 28008325]
17. Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: The physiologic role of *Lactobacilli* // *Front. Med. (Lausanne)*. — 2018. — Vol. 5. — P. 181. [PMID: 29951482]
18. Alonzo Martínez M.C., Cazorla E., Cánovas E. et al. Study of the vaginal microbiota in healthy women of reproductive age // *Microorganisms*. — 2021. — Vol. 9. — №5. — P. 1069. [PMID: 34063526]
19. Nunn K.L., Forney L.J. Unraveling the dynamics of the human vaginal microbiome //

- Yale J. Biol. Med. — 2016. — Vol. 89. — №3. — P. 331–337. [PMID: 27698617]
20. Muytjens C.M.J., Yu Y., Diamandis E.P. Discovery of antimicrobial peptides in cervical-vaginal fluid from healthy nonpregnant women via an integrated proteome and peptidome analysis // *Proteomics*. — 2017. — Vol. 17. — №21. [PMID: 28941238]
21. Yan L., Luan T., Hua Q. et al. Peptidomic analysis of female reproductive tract secretion to identify putative anti-infection peptides in the female genital system via nanotechnologies // *J. Biomed. Nanotechnol.* — 2018. — Vol. 14. — №1. — P. 215–226. [PMID: 29463379]
22. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* — 2020. — Vol. 19. — №1. — P. 5. [PMID: 31992328]
23. Pandit H., Kale K., Yamamoto H. et al. Surfactant protein D reverses the gene signature of transepithelial HIV-1 passage and restricts the viral transfer across the vaginal barrier // *Front. Immunol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 264. [PMID: 30984160]
24. Очерки эндокринной гинекологии / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и др.; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — С. 576.
25. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C.S., Cone R.A. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health // *Res. Microbiol.* — 2017. — Vol. 168. — №9–10. — P. 782–792. [PMID: 28435139]
26. Petrova M.I., Lievens E., Malik S. et al. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health // *Front. Physiol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 81. [PMID: 25859220]
27. Kovachev S. Defence factors of vaginal lactobacilli // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2018. — Vol. 44. — №1. — P. 31–39. [PMID: 28418713]
28. Rose W.A., McGowin C.L., Spagnuolo R.A. et al. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multi-layer cultures // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — №3. — P. e32728. [PMID: 22412914]
29. Ventolini G. Vaginal *Lactobacillus*: biofilm formation *in vivo*: Clinical implications // *Int. J. Womens Health*. — 2015. — Vol. 7. — P. 243–247. [PMID: 25733930]
30. Superti F., De Seta F. Warding off recurrent yeast and bacterial vaginal infections: Lactoferrin and Lactobacilli // *Microorganisms*. — 2020. — Vol. 8. — №1. — P. 130. [PMID: 31963487]
31. Jayakumar N.K. Cervicitis: how often is it non-specific! // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2015. — Vol. 9. — №3. — P. EC11–EC12. [PMID: 25954624]
32. Байрамова Г.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2013. — 221 с. — URL: <https://www.dissercat.com/content/retsdiviruyushchii-vulvovaginalnyi-kandidoz-klinika-diagnostika-lechenie>.
33. Dareng E.O., Ma B., Adebamowo S.N. et al. Vaginal microbiota diversity and paucity of *Lactobacillus* species are associated with persistent hrHPV infection in HIV negative but not in HIV positive women // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10. — №1. — P. 19095. [PMID: 33154533]
34. Dareng E.O., Ma B., Famooto A.O. et al. Prevalent high-risk HPV infection and vaginal microbiota in Nigerian women // *Epidemiol. Infect.* — 2016. — Vol. 144. — №1. — P. 123–137. [PMID: 26062721]
35. Lee J.E., Lee S., Lee H. et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — №5. — P. e63514. [PMID: 23717441]
36. Al-Nasiry S., Ambrosino E., Schlaepfer M. et al. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 378. [PMID: 32231664]
37. Wang K.D., Xu D.J., Wang B.Y. et al. Inhibitory effect of vaginal *Lactobacillus* supernatants on cervical cancer cells // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. — 2018. — Vol. 10. — №2. — P. 236–242. [PMID: 29071554]
38. Di Paola M., Sani C., Clemente A.M. et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — №1. — P. 10200. [PMID: 28860468]
39. Mohammed L., Javed M., Althwanay A. et al. Live bacteria supplementation as probiotic for managing fishy, odorous vaginal discharge disease of bacterial vaginosis: An alternative treatment option? // *Cureus*. — 2020. — Vol. 12. — №12. — P. e12362. [PMID: 33527045]

40. Ceccarani C., Foschi C., Parolin C. et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections // *Sci. Rep.* — 2019. — Vol. 9. — №1. — P. 14095. [PMID: 31575935]
41. Chen H., Wang L., Zhao L. et al. Alterations of vaginal microbiota in women with infertility and *Chlamydia trachomatis* infection // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2021. — Vol. 11. — P. 698840. [PMID: 34414130]
42. Verwijs M.C., Agaba S.K., Darby A., Van de Wijgert J.H.H.M. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2020. — Vol. 222. — №2. — P. 157.e1—157.e13. [PMID: 31404542]
43. Kim H., Kim T., Kang J. et al. Is *Lactobacillus* gram-positive? A case study of *Lactobacillus iners* // *Microorganisms.* — 2020. — Vol. 8. — №7. — P. 969. [PMID: 32610432]
44. Vanechoutte M. *Lactobacillus iners*, the unusual suspect // *Res. Microbiol.* — 2017. — Vol. 168. — №9—10. — P. 826—836. [PMID: 28951208]
45. Castro J., Henriques A., Machado A. et al. Reciprocal interference between *Lactobacillus spp.* and *Gardnerella vaginalis* on initial adherence to epithelial cells // *Int. J. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 10. — №9. — P. 1193—1198. [PMID: 23935396]
46. Joseph R.J., Ser H.L., Kuai Y.H. et al. Finding a balance in the vaginal microbiome: How do we treat and prevent the occurrence of bacterial vaginosis? // *Antibiotics (Basel).* — 2021. — Vol. 10. — №6. — P. 719. [PMID: 34203908]
47. Norenhag J., Du J., Olovsson M. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis // *BJOG.* — 2020. — Vol. 127. — №2. — P. 171—180. [PMID: 31237400]
48. Diop K., Dufour J.C., Levasseur A., Fenollar F. Exhaustive repertoire of human vaginal microbiota // *Hum. Microbiome J.* — 2019. — Vol. 11. — P. 100051.
49. Muzny C.A., Kardas P. A narrative review of current challenges in the diagnosis and management of bacterial vaginosis // *Sex. Transm. Dis.* — 2020. — Vol. 47. — №7. — P. 441—446. [PMID: 32235174]
50. Verstraalen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2019. — Vol. 32. — №1. — P. 38—42. [PMID: 30507674]
51. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella biofilms* (StPM-GB) // *Histol. Histopathol.* — 2014. — Vol. 29. — №5. — P. 567—587. [PMID: 24327088]
52. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. — М., 2019. — С. 57.
53. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M. et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — Vol. 10. — Art. №CD011701. [PMID: 27696372]
54. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Lee J. et al. Treatment of male sexual partners of women with bacterial vaginosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 73. — №3. — P. e672—e679. [PMID: 33383580]
55. Takemoto M.L.S., Menezes M.O., Polido C.B.A. et al. Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among lesbian women: Systematic review and recommendations to improve care // *Cad. Saude Publica.* — 2019. — Vol. 35. — №3. — P. e00118118. [PMID: 30916178]
56. Muzny C.A., Lensing S.Y., Aaron K.J., Schwebke J.R. Incubation period and risk factors support sexual transmission of bacterial vaginosis in women who have sex with women // *Sex. Transm. Infect.* — 2019. — Vol. 95. — №7. — P. 511—515. [PMID: 30872415]
57. Lisboa C., Costa A.R., Ricardo E. et al. Genital candidosis in heterosexual couples // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2011. — Vol. 25. — №2. — P. 145—151. [PMID: 20546387]
58. Lema V. Recurrent vulvo-vaginal candidiasis: diagnostic and management challenges in a developing country context // *Obstet. Gynecol. Int. J.* — 2017. — Vol. 7. — P. 1—12.
59. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 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. — Vol. 29. — №13. — P. 1258—1272. [PMID: 30049258]
60. Женская консультация: Руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. — 4-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — С. 576.

61. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin // *Anaerobe*. — 2017. — Vol. 47. — P. 115–119. [PMID: 28522362]
62. Гомберг М.А., Дьяконов С.А., Раевская О.А. Юридические коллизии диагностики заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // *StatusPraesens*. Гинекология, акушерство и бесплодный брак. — 2021. — №2 (76). — С. 41–46.
63. Колода Ю.А., Дьяконов С.А. Локальные пробиотики в борьбе с рецидивами вагинальных инфекций // *StatusPraesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2021. — №4 (79). — С. 23–27.
64. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health // *Microb. Cell Fact.* — 2020. — Vol. 19. — №1. — P. 1–24. [PMID: 33160356]
65. Hanson L., VandeVusse L., Jermé M. et al. Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: A systematic review // *J. Midwifery Womens Health*. — 2016. — Vol. 61. — №3. — P. 339–355. [PMID: 27218592]
66. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: Systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Med.* — 2021. — Vol. 10. — №7. — P. 1461. [PMID: 33918150]
67. Stapleton A.E. The vaginal microbiota and urinary tract infection // *Microbiol. Spectr.* — 2016. — Vol. 4. — №6. [PMID: 28087949]
68. Vagios S., Hesham H., Mitchell C. Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention // *Microb. Pathog.* — 2020. — Vol. 148. — P. 104544. [PMID: 33010368]
69. Elsharkawy I., Noureldin E., Mohamed E. et al. Continuous versus interrupted use of vaginal probiotics plus vaginal clindamycin cream for bacterial vaginosis: A randomized controlled study // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2021. — Vol. 34. — №1. — P. 58–65. [PMID: 30879366]
70. Pacha-Herrera D., Vasco G., Cruz-Betancourt C. et al. Vaginal microbiota evaluation and lactobacilli quantification by qPCR in pregnant and non-pregnant women: A pilot study // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2020. — Vol. 10. — P. 303. [PMID: 32637367]
71. Mur Pérez A.M., Mateo Segura Z., Ramírez Domínguez N., Vela Condón P. Uso de probióticos en las vaginosis bacterianas // *Semergen*. — 2017. — Vol. 43. — №5. — P. 394–398. [PMID: 27856152]
72. Van de Wijgert J., Verwijs M.C. *Lactobacilli*-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: A systematic review and recommendations for future trial designs // *BJOG*. — 2020. — Vol. 127. — №2. — P. 287–299. [PMID: 31299136]
73. Селихова М.С., Солтыс П.А., Смолянинов А.А. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — №20 (2). — С. 58–64.
74. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. Эстетическая гинекология / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — С. 416.
75. Mirmonsef P., Modur S., Burgad D. et al. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women // *Menopause*. — 2015. — Vol. 22. — №7. — P. 702–709. [PMID: 25535963]
76. Shardell M., Gravitt P.E., Burke A.E. et al. Association of vaginal microbiota with signs and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause across reproductive stages // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2021. — Vol. 76. — №9. — P. 1542–1550. [PMID: 33903897]
77. Jaisamrarn U., Triratanachai S., Chaikitvilpa S. et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy // *Climacteric*. — 2013. — Vol. 16. — №3. — P. 347–355. [PMID: 23347400]
78. Cairo Notari S., Fornage S., Panes-Ruedin B., Zaman K. Sexualité après un cancer du sein: un sujet non tabou // *Rev. Med. Suisse*. — 2018. — Vol. 14. — №598. — P. 563–565. [PMID: 29537743]
79. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: Клинические рекомендации. — М., 2021. — С. 85.
80. The 2017 hormone therapy position statement of The North American menopause society / The NAMS 2017 hormone therapy position statement advisory panel // *Meno-*

pause. — 2017. — Vol. 24. — №7. — P. 728–753. [PMID: 28650869]

81. Hocké C., Diaz M., Bernard V. et al. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). RPC les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. — 2021. — Vol. 49. — №5. — P. 394–413. [PMID: 33757926]

82. Patrignani F., Siroli L., Parolin C. et al. Use of *Lactobacillus crispatus* to produce a probiotic cheese as potential gender food for preventing gynaecological infections // PLoS One. — 2019. — Vol. 14. — №1. — P. e0208906. [PMID: 30625157]

83. Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P. et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International society for the study of vulvovaginal disease // Gynecol. Endocrinol. — 2021. — Vol. 37. — №8. — P. 746–752. [PMID: 34169794]

84. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе // Медицинский совет. — 2020. — №13. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-lecheniya-genitourinarnogo-sindroma-na-sovremennom-etape>.

85. Donders G., Bellen G., Neven P. et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 34. — №10. — P. 2023–2028. [PMID: 26223323]

86. Sánchez-Rovira P., Hirschberg A.L., Gil-Gil M. et al. A phase II prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled and multicenter clinical trial to assess the safety of 0.005% estriol vaginal gel in hormone receptor-positive postmenopausal women with early stage breast cancer in treatment with aromatase inhibitor in the adjuvant setting // Oncologist. — 2020. — Vol. 25. — №12. — P. e1846–e1854. [PMID: 32459035]

87. Mension E., Alonso I., Castelo-Branco C. Genitourinary syndrome of menopause: current treatment options in breast cancer survivors: Systematic review // Maturitas. — 2021. — Vol. 143. — P. 47–58. [PMID: 33308636]

88. Harris B.S., Bishop K.C., Kuller J.A. et al. Hormonal management of menopausal symptoms in women with a history of gynecologic malignancy // Menopause. — 2020. — Vol. 27. — №2. — P. 243–248. [PMID: 31738735]

Научно-практическое издание

Радзинский Виктор Евсеевич, **Тапильская** Наталья Игоревна,
Яцышина Дарья Владимировна

В ПОИСКАХ УТРАЧЕННОЙ ЛАКТОФЛОРЫ

Возможности новой схемы восстановления вагинального микробиоценоза

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Заместитель редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Кириченко,

Надежда Васильева, Ольга Еремеева

Ответственные редакторы: Сергей Дьяконов, Дарья Яцышина

Препресс-директор: Нелли Демкова

Руководитель группы дизайна: Абдулатип Латипов

Руководитель группы вёрстки: Юлия Скуточкина

Выпускающий редактор: Ирина Соколенко

Корректоры: Ника Кушнарченко, Елена Соседова, Эльнара Фридовская

Художник: Юлия Крестьянинова

Подписано в печать 19.10.2021. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,5. Доп. тираж 7000 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций
«На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.
Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.
E-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru.
Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.
Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.
Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН».
603104, г. Нижний Новгород, ул. Красновзъездная, д. 7а, оф. 3.



9 785907 218321

Повторяя
природу



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



ЛСР-008765/09



- Микродоза эстриола + 100 млн жизнеспособных лактобактерий + пребиотик*
- Штамм лактобактерий, доминирующих в норме во влагалище здоровой женщины
- Восстановление микрофлоры после применения антибиотиков, противомикробных препаратов

*лактоза моногидрат

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru
«Мединова АГ», Швейцария для ОАО «Геден Рихтер»

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ