

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218>

Бактериальный вагиноз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения

Ю.Э. Доброхотова, В.Д. Казанцева, Л.А. Озолия

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

У здоровых женщин в нормальных условиях в микробиоме влагалища преобладают *Lactobacillus* (лактобациллы), которые продуцируют различные противомикробные соединения. Бактериальный вагиноз (БВ) характеризуется отсутствием или резким снижением общего количества лактобацилл и повышением концентрации анаэробных микробов, он относится к широко распространённым заболеваниям у женщин репродуктивного возраста во всём мире. Подтверждено его влияние на неблагоприятные гинекологические и акушерские исходы, такие, как инфекции, передающиеся половым путём, воспалительные заболевания органов малого таза, преждевременные роды и др. *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) — наиболее частый микроорганизм, идентифицируемый при БВ и преобладающий в полимикробных биоплёнках, которые выступают защитным барьером *G. vaginalis* и других микробов, связанных с БВ, от воздействия организма хозяина.

В данном обзоре рассмотрены последние данные о патогенезе БВ, методы диагностики, лечения, а также возможные стратегии для снижения рецидивов заболевания.

Хотя в настоящее время известны различные схемы лечения заболевания, они не эффективны в долгосрочной перспективе. Цель обзора — рассмотреть особенности микробиома влагалища, обобщить современную информацию о развитии и методах лечения БВ с акцентом на последних достижениях проведённых исследований.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; биоплёнки; диагностика; лечение; рецидив.

Как цитировать:

Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Озолия Л.А. Бактериальный вагиноз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 3. С. 209–218. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218>

Bacterial vaginosis: modern aspects of pathogenesis, diagnosis, and treatment

Yulia E. Dobrokhotova, Valeriya D. Kazantseva, Lyudmila A. Ozolinya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In healthy women under normal conditions, the vaginal microbiome is primarily dominated by *Lactobacillus* (lactobacilli), which produce a variety of antimicrobial compounds. Bacterial vaginosis (BV) is characterized by the absence or significant decrease in the total number of lactobacilli and an increase in the concentration of anaerobic microbes. It is a prevalent condition among women of reproductive age worldwide. Its influence on adverse gynecological and obstetric outcomes, such as sexually transmitted infections, pelvic inflammatory diseases, and preterm labor, has been confirmed. *Gardnerella vaginalis* is the most frequent microorganism identified in BV and predominant in polymicrobial biofilms, which serve as a protective barrier for *G. vaginalis* and other BV-associated microbes from the host organism.

This review discusses the latest research findings on the pathogenesis of BV, diagnostic approaches, treatment options, and possible strategies to reduce disease recurrence.

Although various treatment regimens for the disease are currently known, they often lack long-term effectiveness. The aim of this review is to consider the peculiarities of the vaginal microbiome, summarize the current information on the development and methods of treatment of BV, and emphasize on the latest achievements of conducted studies.

Keywords: bacterial vaginosis; biofilms; diagnosis; treatment; relapse.

To cite this article:

Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Ozolinya LA. Bacterial vaginosis: modern aspects of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(3):209–218. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218

Received: 17.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Published: 17.09.2023

Микробиом влагалища представляет собой сложную и динамичную микроэкосистему, в которой постоянно происходят изменения на протяжении всей жизни женщины [1]. Слизистая оболочка влагалища, покрытая многослойным плоским ороговевающим эпителием, получает кислород, глюкозу и другие питательные вещества из подслизистых тканей путём диффузии, что создаёт относительно анаэробные условия среды обитания [1]. Местная среда во влагалище, микроорганизмы и их геномы совместно составляют среду обитания, также известную как микробиом влагалища [2].

Микрофлора влагалища впервые описана в 1892 году немецким гинекологом Альбертом Додерляйном, который сообщил о наличии у здоровых женщин грамположительных бацилл, названных впоследствии «бациллами Додерляйна» и в 1901 году идентифицированных Мартином Бейеринком как представители рода *Lactobacillus*, которые в нормальных условиях составляют 70–90% бактерий во влагалище здоровых женщин [1].

По мере развития молекулярных методов расширялось понимание разнообразия и сложности бактериального сообщества, и среди более чем 200 видов *Lactobacillus* более 20 видов обнаружены в микрофлоре влагалища. Секвенирование гена 16 рРНК показало, что бактериальное сообщество влагалища подразделяется на пять групп, названных типами состояния сообщества (CST), а именно: I, II, III, IV и V, в четырёх из которых доминируют *Lactobacillus* [3]. В первом преобладают *L. crispatus*, во втором *L. gasseri*, в третьем *L. iners* и в пятом *L. jensenii*, а в четвёртом содержится меньшая доля *Lactobacilli*, он относится к высокоразнообразному типу микробного сообщества, характеризующемуся наличием облигатных анаэробных бактерий [4]. Таким образом, другие бактерии, такие, как *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Peptococcus*, в норме присутствуют в более низких концентрациях в микрофлоре влагалища [1].

Выявлено, что среди пяти групп CST I, II, III и V существуют у 89,7% женщин европеоидной расы и 80,2% азиатской, тогда как у женщин негроидного происхождения и латиноамериканок 61,9% и 59,6%, соответственно. Сдвиг в этнических группах очевиден, когда доминирует CST IV [3]. Различия в микробиоме влагалища в зависимости от расы могут быть обусловлены генетическими факторами организма, такими, как иммунная система, лиганды на поверхности эпителиальных клеток, а также количество выделений из влагалища и их компоненты [3]. В настоящее время учёные изучают различные генотипы микробиома влагалища, что является многообещающей областью исследования.

Анаэробная среда влагалища создаёт условия для размножения различных видов *Lactobacillus*, а также синтеза молочной кислоты, перекиси водорода (H_2O_2) и бактериоцинов, тем самым способствуя состоянию «здорового» микробиома влагалища и создавая защитный барьер. Виды *Lactobacillus* служат основным источником L- и D-молочной

кислоты, благодаря которым pH во влагалище поддерживается от 3,5 до 4,5, тогда как клетки эпителия синтезируют около 20% L-молочной кислоты. Тем не менее роль H_2O_2 в микробиоме влагалища остаётся спорной [1].

Например, в 2011 году D.E. O'Hanlon и соавт. выявили, что H_2O_2 при физиологических уровнях влияет на уничтожение патогенных микробов, тогда как при высоких уровнях проявляет большую антимикробную способность по отношению к *Lactobacillus spp.*, чем патогенные микробы [5]. Это подтверждает то, что H_2O_2 не является жизненно важным участником в поддержании гомеостаза в микробиоме влагалища. *Lactobacillus* также синтезируют бактериоцины — пептиды, проникающие клеточную мембрану чужеродных микроорганизмов, прикреплённые к клеткам эпителия влагалища и конкурирующие с другими микробными клетками за места связывания, что очень важно, так как адгезия возбудителя к эпителию служит первым этапом распространения инфекции [6]. Примечательно, что доминирующие виды *Lactobacillus* определяют степень защиты экосистемы влагалища. Например, дисбиоз влагалища чаще наблюдается у женщин, в микрофлоре которых преобладают *L. iners*. Напротив, *L. crispatus*, синтезирующие D- и L-молочную кислоту, преобладают в микрофлоре здоровых женщин [7]. В отличие от других видов *Lactobacillus*, *L. iners* не синтезирует D-молочную кислоту, играющую более важную роль, чем L-молочная кислота [8].

Бактериальный вагиноз (БВ) — широко распространённое заболевание нижних отделов мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста, зарегистрированное у 29% женщин во всём мире, на лечение которого ежегодно тратится 4,8 миллиарда долларов [2, 9]. БВ характеризуется отсутствием или резким снижением общего количества лактобактерий и соответствующим 100–1000-кратным увеличением концентрации факультативно- или облигатно-анаэробных микробов, таких, как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Bifidobacterium*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, а также некоторых видов бактерий порядка *Clostridiales*, называемых БВ-ассоциированными бактериями. Чрезмерный рост анаэробных бактерий связан с повышением pH во влагалище после снижения защитных свойств *Lactobacilli*, однако способствующий этому фактор неизвестен, так же, как и до сих пор неизвестна этиология БВ [2].

Показатели распространённости БВ значительно различаются в зависимости от географического расположения, внутри одной страны и даже среди одного и того же населения в зависимости от этнического происхождения и социально-экономического статуса. Хотя его точную распространённость по-прежнему трудно определить, БВ встречается у 4–75% женщин, в зависимости от изучаемой популяции [1].

Выявленные в микробиоте бактерии при БВ образуют биоплёнку на эпителии влагалища, а также секретируют цитотоксин, уничтожающий эпителиальные клетки.

Стандартная антибактериальная терапия часто оказывается безуспешной, при этом частота рецидивов за шесть месяцев наблюдения составляет 50% [1].

В 1955 году Гарднер и Дьюкс выявили, что этиологическим агентом БВ является *Haemophilus vaginalis*, граммотрицательная палочка, позже переименованная в *Gardnerella vaginalis* [10]. Спустя несколько лет *G. vaginalis* обнаружили у 40% здоровых женщин, что позволяет предположить, что наличие бактерии может быть необходимо, но недостаточно для развития БВ [11]. Помимо *G. vaginalis*, некоторые анаэробные бактерии тесно связаны с БВ, что указывает на то, что БВ является полимикробным синдромом [1].

До 2019 года *G. vaginalis* считалась единственным идентифицированным видом рода *Gardnerella*, однако недавно проведённый анализ последовательности всего генома 81 штамма бактерии выявил существование 13 различных видов рода *Gardnerella*. В дополнительных исследованиях, подтверждённых специализированными методиками MALDI-TOF, описаны три новых вида *Gardnerella*, а именно: *G. piovii*, *G. swidsinskiy* и *G. leopoldii*, а также внесены поправки в описание *G. vaginalis*. Хотя виды гарднерелл связаны генетически, лишь некоторые из них приводят к БВ [12]. Таким образом, важно верно определять роль *G. vaginalis* — как зрителя, участника или возбудителя БВ.

G. vaginalis содержит множество факторов вирулентности, например, наиболее широко изучаемые сиалидазу и вагинолизин, оказывающие патогенное действие [1]. Ген сиалидазы А ассоциирован с БВ и формированием биоплёнки, он необходим для гидролиза остатков сиаловой кислоты из сиалогликанов слизи, а затем расщепления до свободных углеводов, тем самым он способствует разрушению слизистых барьеров влагалища [2]. Примечательно, что некоторые виды *Gardnerella*, в том числе *G. swidsinskiy*, *G. leopoldii* и определённая подгруппа *G. vaginalis*, обладают отрицательной сиалидазной активностью [12]. Что касается вагинолизина, то он способствует лизису клеток-мишеней в эпителии влагалища. Другие факторы вирулентности, такие как пролидаза и гликосульфатаза, также связаны с БВ [1].

Биоплёнка представляет собой сообщество микробов, прикреплённых к биологической поверхности и покрытых собственнo секретирuемой полимерной матрицей, состоящей из углеводов, белков и нуклеиновых кислот [13].

Различные микроорганизмы, например, *Gardnerella spp.* и *Candida spp.*, могут образовывать биоплёнки [2]. Биоплёнки, продуцируемые патогенными микроорганизмами, формируют устойчивость против защитных барьеров микрофлоры влагалища и противомикробных препаратов и играют решающую роль в патогенезе БВ [1]. *G. vaginalis* считается первичным колонизатором, который может создавать основу для прикрепления других микробов, ассоциированных с БВ, что позволяет формировать полимикробные биоплёнки [14]. *Atopobium vaginae*, один

из вторых колонизаторов, — строгий анаэробный микроб с высокой вероятностью развития БВ [15]. Биоплёнки *G. vaginalis* обладают высокой устойчивостью к молочной кислоте и H_2O_2 , что может быть защитным барьером *G. vaginalis* и других условно-патогенных микроорганизмов, связанных с БВ, от неблагоприятных условий окружающей среды [16]. Известно, что биоплёнки *G. vaginalis* присутствуют в образцах фаллопиевых труб и эндометрия, что указывает на то, что биоплёнки могут перемещаться в верхние отделы мочеполовых путей, что приводит к осложнениям во время беременности [1].

В 2018 году С.А. Музну и соавт. представили обновлённую модель патогенеза БВ и изучили потенциальную синергетическую связь между *G. vaginalis*, *P. bivia*, *A. vaginae* [16]. Авторы выявили, что после полового контакта вирулентные штаммы *G. vaginalis* вытесняют *Lactobacilli* и происходит формирование биоплёнки БВ на эпителии влагалища. Далее происходит протеолиз *G. vaginalis*, что способствует росту бактерий *P. bivia*, синтезирующих аммиак, укрепляющих рост *G. vaginalis*, и образование биоплёнки. Затем бактерии продуцируют сиалидазу, разрушающую биоплёнку, а *P. bivia*, таким образом, разрушает муциновый слой эпителия [17]. После разрушения защитного барьера усиливается адгезия других бактерий, ассоциированных с БВ, в том числе *A. vaginae*, к полимикробной биоплёнке [1].

В многочисленных исследованиях, направленных на определение характеристик, связанных с вирулентностью, применяются различные подходы для анализа фенотипического и генотипического разнообразия *G. vaginalis*. На основании биохимических тестов выделено 8 и 17 биотипов *G. vaginalis* соответственно [2]. В настоящее время проводятся различные исследования для изучения связи между биотипами *G. vaginalis* и развитием БВ, однако результаты противоречивы.

А.Е. Гуцин и соавт. в 2021 году показали, что при рецидивирующем БВ чаще одновременно выявляют три генотипа *G. vaginalis* и более во влагалище женщин, а их максимальная концентрация составляет более 10^8 ГЭ/мл. Авторы отметили, что в 78% случаев наблюдается сочетание 1-го, 2-го и 4-го генотипов [18].

При БВ происходит нарушение микрофлоры влагалища, проявляющееся клиническими симптомами, вызванными повышением количества микробов с провоспалительными свойствами в сочетании с иммунным ответом организма хозяина. Известно, что в образцах мазков женщин с БВ зарегистрированы высокие уровни медиаторов воспаления, таких, как интерлейкин (IL)-8, IL-6, IL-1 α , IL-1 β , IL-12p70 и фактор некроза опухоли (TNF- α) [2]. Подобно *G. vaginalis*, *A. vaginae* также ассоциируется с увеличением и уменьшением одних и тех же факторов. Более высокие уровни IL-1 β , IL-8 и интерферона (IFN)- γ наблюдаются при высоком содержании *Prevotella spp.* [1].

Что касается взаимосвязи между влиянием половой жизни на развитие БВ, то известно, что болезнь

передаётся не в результате переноса микроорганизмов, а в результате механического или химического взаимодействия, такого как контакт с высокощелочной спермой [1]. В целом, БВ может быть диагностирован у женщин постпубертатного возраста, которые никогда не были сексуально активными, но с меньшей распространённостью, чем у сексуально активных женщин. По оценкам, распространённость заболевания составляет 18,8% для живущих неактивной половой жизнью женщин, 22,4% для женщин с одним партнёром на протяжении всей жизни и 43,4% и 58% для женщин, имеющих 2–3 половых партнёра в течение жизни, и тех, у которых 4 половых партнёра и более в течение жизни, соответственно [1]. То, что у партнёров женщин с БВ возможно обнаружить бактерии на коже полового органа, уретре, сперматозоидах, простатической жидкости, а также в их моче и сперме, свидетельствует о том, что мужчины могут быть «резервуаром» инфекции, а также о возможности гетеросексуальной передачи [1]. Тем не менее у мужчин нет соответствующего заболевания.

Распространённость заболевания также зависит от характера сексуальной активности и колеблется в пределах 10–30% у гетеросексуальных женщин и 25–50% у гомосексуальных женщин, что связано с тем, что секрет влагалищных выделений повышает риск заражения БВ [19].

Кроме того, такие привычки, как спринцевание, курение, некоторые методы контрацепции, например внутриматочные спирали, и стресс повышают риск развития БВ [20].

БВ во время беременности приводит к увеличению риска преждевременных родов, самопроизвольного выкидыша, внутриутробной гибели плода, преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионита, послеродовых инфекций [1]. Вне беременности БВ влияет на развитие цервицита, эндометрита, а также воспалительных заболеваний органов малого таза, постгистерэктомических осложнений и бесплодия трубного генеза [21]. Кроме того, БВ повышает риск заражения вирусом простого герпеса, вирусом иммунодефицита человека, папилломавирусом, а также такими заболеваниями, как сифилис, гонорея, трихомониаз и хламидиоз [22, 23].

Ранее проведены рандомизированные исследования для выяснения, может ли периодическое лечение БВ влиять на заболеваемость инфекциями, передающимися половым путём (ИППП). Первое исследование, в котором участвовали женщины с бессимптомным БВ, показало, что случаи заражения хламидийной инфекцией заметно снижаются при интравагинальном применении геля метронидазола в течение 6 мес [24]. Другое исследование с участием женщин с БВ показало, что заболеваемость инфекциями *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* или *Mycoplasma genitalium* снижается при интравагинальном применении метронидазола и миконазола в течение 12 мес [25].

БВ — широко распространённое заболевание, и соответственно вмешательства, направленные

на снижение эпизодов БВ, могут снизить частоту случаев БВ-ассоциированных заболеваний. Точная и эффективная диагностика и лечение БВ могут стать ключом к предотвращению таких заболеваний.

БВ можно диагностировать с помощью двух стандартных тестов, а именно критериев Амсея и шкалы Ньюджента, с использованием мазков из влагиалища. Критерии Амсея применяют в клинической диагностике, и для определения БВ-положительных пациенток требуется наличие по крайней мере 3 из 4 характеристик: гомогенные выделения из влагиалища, pH влагиалища более 4,5, рыбный запах выделений и наличие ключевых клеток при микроскопии. Тем не менее вышеперечисленные характеристики часто отсутствуют, и соответствующий диагноз является субъективным [25, 26].

Шкала R.P. Nugent (1991) основана на количественном анализе *Lactobacillus* и *Gardnerella* при окрашивании мазка по Граму, где используется система баллов, в которой баллы 0–3, 4–6 и 7–10 характерны для нормального, промежуточного состояний и БВ соответственно. Однако у 27% бессимптомных женщин наблюдается высокое разнообразие микробного сообщества, в котором преобладают облигатные анаэробные бактерии, а не лактобациллы [26].

В 2016 году Е.В. Шипицына и соавт. показали, что распространённость БВ среди женщин репродуктивного возраста с жалобами на обильные выделения из влагиалища составляет 27%, а *G. vaginalis* и *A. vaginae* обнаруживаются чаще и в более высокой концентрации ($\geq 3 \times 10^6$ и $\geq 8 \times 10^5$ копий ДНК/мл, соответственно), чем у женщин с промежуточным и нормальным типами микробиоценоза влагиалища, а важным маркером БВ может быть выявление ключевых клеток в окрашенных по Граму препаратах [27].

Учитывая ограничения вышеупомянутых методов, применимых к диагностике БВ, в настоящее время все больше внимания приковано к методам молекулярной диагностики, которые позволяют обнаружить и количественно определить микроорганизмы.

В клинической практике следует выбирать приемлемый в различных случаях метод диагностики БВ на основе оценки необходимого времени, стоимости и точности. Например, метод высокопроизводительного секвенирования может быть более подходящим для диагностики у женщин с рецидивирующим БВ, тогда как микроскопический метод широко используется благодаря быстрым результатам и низкой стоимости.

Учитывая, что клиническое излечение соответствует исчезновению всех симптомов, лечение БВ в настоящее время направлено на остановку размножения ассоциированных с БВ микроорганизмов и восстановление нормальной микрофлоры влагиалища.

Как правило, клиническая терапия включает использование антибиотиков с широкой активностью в отношении анаэробных микробов и простейших: клиндамицина и нитроимидазолов (метронидазол и тинидазол) и/или использование пробиотиков.

Первая линия терапии, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения, — пероральный приём метронидазола по 500 мг два раза в день в течение одной недели, что, однако, может вызывать такие побочные эффекты, как желудочно-кишечные боли, тошноту и рвоту. Другие предлагаемые терапевтические схемы включают 300 мг клиндамицина перорально два раза в день в течение одной недели, либо капсулы клиндамицина по 100 мг интравагинально ежедневно в течение 5 дней, либо аппликации 0,75% интравагинального геля метронидазола в течение 5 дней или 2% интравагинального крема клиндамицина перед сном в течение одной недели [28]. Однако следует отметить, что местное применение клиндамицина может повредить изделия на основе латекса, такие как презервативы, а также вызвать псевдомембранозный колит [1]. В качестве терапевтического агента второй линии рассматривают тинидазол, у которого мало побочных эффектов и хороший фармакокинетический профиль [1]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов недавно одобрило однократную дозу 2 г секнидазола в форме гранул для лечения БВ [2]. В 2022 году Ю.Э. Доброхотова и соавт. показали, что применение 2 г секнидазола и 500 мг метронидазола два раза в день в течение 7 дней оказывают одинаковый эффект. Кроме того, однократный приём секнидазола удобен для пациентов. Таким образом, этот 5-нитроимидазол нового поколения может служить заменой 5–7-дневной терапии БВ [29].

Хотя антибиотикотерапия эффективна против бактерий, ассоциированных с БВ, и в некоторой степени облегчает симптомы, ремиссия наблюдается недолго, и у многих пациенток после лечения возникает рецидив. Высокая частота рецидивов (50–67%) в течение 6–12 мес вероятно связана с неспособностью антибиотиков уничтожать ассоциированные с биоплёнкой бактерии БВ во влагалище [2]. Например, в 2020 году Р. Ahrens и соавт. сообщили, что *G. vaginalis* и другие бактерии, связанные с БВ, отсутствуют или в значительной степени снижены у 58% пациентов, применяющих метронидазол. Между тем ни одна из этих бактерий не элиминируется у остальной половины пациентов, что связано с наличием биоплёнок *G. vaginalis* и других бактерий [30]. Кроме того, в 2010 году А. Swidsinski и соавт. отметили сохранение биоплёнок *G. vaginalis* после пероральной терапии метронидазолом [31].

Поэтому необходимо разработать терапевтические стратегии против БВ, направленные на разрушение биоплёнок. Например, внеклеточная ДНК — важный интегрант биоплёнок *G. vaginalis*, и её ферментативная активность ДНКазы может быть использована для разрушения вновь образованных биоплёнок. Выявлена её способность высвобождать микроорганизмы из биоплёнок во фракции супернатантов и усиливать активность действия метронидазола. Точно так же лизоцим, как сообщается, может разрушать биоплёнки и предотвращать их образование.

Комбинация лизоцима и антибиотика (клиндамицина или метронидазола) может усиливать действие антибиотиков и разрушать биоплёнку [2].

Применение деквалиния хлорида по эффективности аналогично интравагинальному применению крема с клиндамицином. Интересно, что тимол, молекула, обнаруженная в эфирном масле тимьяна, обладает ингибирующим действием на биоплёнки *in vitro*. Показано, что применение подкисляющих веществ, таких как витамин С или борная кислота, в сочетании с нитроимидазольным антибиотиком снижает рецидивы БВ, возможно, за счёт разрушения биоплёнки во влагалище. Помимо вышеупомянутых адъювантов, исследованных с антибиотиками, многие другие изучали индивидуально [1]. Например, *L. reuteri RC-14* может снижать плотность, глубину инвазии и площадь биоплёнок *G. vaginalis* [2]. Эндолизин избирательно и эффективно уничтожает *Gardnerella vaginalis* в биоплёнке и в культурах изолированных штаммов.

Терапевтические средства на основе микробов в последнее время вызывают всё больший интерес благодаря благоприятному влиянию. Являясь ключевыми бактериями в здоровом микробиоме, виды *Lactobacillus* могут действовать как противомикробные адъюванты благодаря их способности усиливать действие антибиотиков. В 2020 году проведено исследование фазы 2b (NCT02766023) с участием 228 женщин для оценки эффективности *L. crispatus CTV-05* в предотвращении рецидива БВ и выявлено, что при их использовании после антибиотикотерапии через 3 мес наблюдалась более низкая частота рецидивов БВ по сравнению с плацебо [32].

Трансплантация микробиоты влагалища (ТМВ), при которой «здоровая» микробиота трансплантируется пациентам, — ещё одна терапевтическая стратегия на основе микробов. В 2019 году впервые сообщили об успешных результатах применения ТМВ в качестве долгосрочной терапии при рецидивирующем БВ. В исследовании у четырёх из пяти пациенток после применения ТМВ наблюдалась длительная ремиссия от 5 до 21 месяца, что свидетельствует о значительном снижении симптомов и восстановлении микробиоты при доминировании *Lactobacillus spp.* Побочными эффектами данной методики является приобретение устойчивости к противомикробным препаратам. В целом, антибиотики, агенты, разрушающие биоплёнку, пробиотические *Lactobacillus* и ТМВ можно использовать отдельно или в комбинации для регуляции микробиома посредством восстановления зубиоза влагалища [33].

Разнообразие в составе микробиома затрудняет диагностику заболевания, а наличие биоплёнок, формирование устойчивости к антибиотикам, одновременная элиминация как патогенных бактерий, так и пробиотиков, таких как *Lactobacillus*, усложняют стратегию лечения. Необходимо разработать персонифицированную диагностику и лечение с учётом индивидуальных различий микробиома влагалища, а также более совершенные новые терапевтические стратегии, в том числе направленные

исключительно на уничтожение условно-патогенных бактерий, а не лактобактерий.

Как широко распространённый дисбиоз, БВ вызывает многочисленные последствия для здоровья и представляет большую проблему для пациентов и здравоохранения. *G. vaginalis* — наиболее часто выявляемый микроорганизм при БВ, но его присутствие во влагалище не всегда приводит к развитию заболевания. Другие микроорганизмы, такие как *Atopobium* и *Prevotella*, также тесно связаны с БВ. В последние десятилетия понимание бактериального разнообразия этой экосистемы расширилось с помощью молекулярных методов диагностики. У здоровых женщин состав микрофлоры влагалища, в которой преобладают лактобациллы, защищающие от инфекции, менее сложен, чем у пациенток с БВ, микрофлора которых представляет собой микробиоту, содержащую многочисленные облигатные анаэробные виды.

Учитывая высокую частоту рецидивов БВ, необходимы исследования для выявления новых методов диагностики, причин неэффективного лечения, устойчивости к антибиотикам и разработка более эффективных терапевтических стратегий, которые уменьшат симптомы БВ, а также предотвратят связанные с ним осложнения.

В целом, разгадка патогенеза БВ — ключ к лечению и профилактике этого заболевания, представляющего серьёзную проблему общественного здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abou Chacra L., Fenollar F., Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 11. P. 672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429
2. Chen X., Lu Yu., Chen T., Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 631972. doi: 10.3389/fcimb.2021.631972
3. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011. Vol. 108, Suppl. 1. P. 4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
4. Gajer P., Brotman R.M., Bai G., et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota // *Sci Transl Med.* 2012. Vol. 4, N. 132. P. 132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605
5. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide // *BMC Infect Dis.* 2011. Vol. 11. P. 200. doi: 10.1186/1471-2334-11-200
6. Stoyancheva G., Marzotto M., Dellaglio F., Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains // *Arch Microbiol.* 2014. Vol. 196, N. 9. P. 645–653. doi: 10.1007/s00203-014-1003-1
7. Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health // *Front Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081
8. Edwards V.L., Smith S.B., McComb E.J., et al. The Cervicovaginal Microbiota–Host Interaction Modulates *Chlamydia trachomatis* Infection // *mBio.* 2019. Vol. 10, N. 4. P. e01548–19. doi: 10.1128/mBio.01548-19
9. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Sex Transm Dis.* 2019. Vol. 46, N. 5. P. 304–311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972
10. Gardner H.L., Dukes C.D. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis // *Am J Obstet Gynecol.* 1955. Vol. 69, N. 5. P. 962–976.
11. Machado D., Castro J., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J., Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions // *Front Microbiol.* 2016. Vol. 6. P. 1528. doi: 10.3389/fmicb.2015.01528
12. Vanechoutte M., Guschin A., Van Simaey L., et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella* // *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019. Vol. 69, N. 3. P. 679–687. doi: 10.1099/ijsem.0.003200
13. Flemming H.C., Wingender J., Szewzyk U., et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life // *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14, N. 9. P. 563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
14. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H., Redelinghuys M.J., Kock M.M. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation // *Crit Rev Microbiol.* 2017. Vol. 43, N. 6. P. 651–667. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579
15. Castro J., França A., Bradwell K.R., et al. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq // *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017. Vol. 3. P. 3. doi: 10.1038/s41522-017-0012-7

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Ю.Э. Доброхотова — разработка идеи статьи, написание текста статьи; Л.А. Озолина, В.Д. Казанцева — сбор информации, написание текста статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Yu.E. Dobrokhotova — development of the idea of the article, writing the text of the article; L.A. Ozoliny, V.D. Kazantseva — collecting information, writing the text of the article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

16. Muzny C.A., Blanchard E., Taylor C.M., et al. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study // *J Infect Dis.* 2018. Vol. 218, N. 6. P. 966–978. doi: 10.1093/infdis/jiy243
17. Gilbert N.M., Lewis W.G., Li G., et al. Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis // *J Infect Dis.* 2019. Vol. 220, N. 7. P. 1099–1108. doi: 10.1093/infdis/jiy704
18. Крысанова А.А., Гушин А.Е., Савичева А.М. Значение определения генотипов Gardnerella vaginalis в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза // *Медицинский алфавит.* 2021. Т. 1, № 30. С. 48–52. doi: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52
19. Bilardi J., Walker S., Mooney-Somers J., et al. Women's Views and Experiences of the Triggers for Onset of Bacterial Vaginosis and Exacerbating Factors Associated with Recurrence // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N. 3. P. e0150272. doi: 10.1371/journal.pone.0150272
20. Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota // *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 218, N. 6. P. 622.e1–622.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.017
21. Kero K., Rautava J., Syrjänen K., Grenman S., Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017. Vol. 36, N. 11. P. 2215–2219. doi: 10.1007/s10096-017-3048-y
22. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection // *Int J Microbiol.* 2017. Vol. 2017. P. 4919404. doi: 10.1155/2017/4919404
23. Schwabke J.R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases // *Am J Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 196, N. 6. P. 517.e1–517.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.048
24. Balkus J.E., Manhart L.E., Lee J., et al. Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections // *J Infect Dis.* 2016. Vol. 213, N. 12. P. 1932–1937. doi: 10.1093/infdis/jiw043
25. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am J Med.* 1983. Vol. 74, N. 1. P. 14–22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
26. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // *J Clin Microbiol.* 1991. Vol. 29, N. 2. P. 297–301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
27. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С., и др. Микробиологические, поведенческие и клинико-анамнестические предикторные факторы бактериального вагиноза у женщин с выделениями из влагалища // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65, № 3. С. 32–42. doi: 10.17816/JOWD65332-42
28. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2021.
29. Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Терапевтические возможности секнидазола в лечении бактериального вагиноза // *PMЖ. Мать и дитя.* 2022. Т. 5, № 4. С. 297–302. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-297-302
30. Ahrens P., Andersen L.O., Lilje B., et al. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N. 7. P. e0236036. doi: 10.1371/journal.pone.0236036
31. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen // *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010. Vol. 59, N. 3. P. 399–404. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00688.x
32. Cohen C.R., Wierzbicki M.R., French A.L., et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N. 20. P. 1906–1915. doi: 10.1056/NEJMoA1915254
33. Lev-Sagie A., Goldman-Wohl D., Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis // *Nat Med.* 2019. Vol. 25, N. 10. P. 1500–1504. doi: 10.1038/s41591-019-0600-6

REFERENCES

1. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429
2. Chen X, Lu Yu, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:631972. doi: 10.3389/fcimb.2021.631972
3. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl.1:4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
4. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605
5. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis.* 2011;11:200. doi: 10.1186/1471-2334-11-200
6. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal Lactobacillus strains. *Arch Microbiol.* 2014;196(9):645–653. doi: 10.1007/s00203-014-1003-1
7. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol.* 2015;6:81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081
8. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, et al. The Cervicovaginal Microbiota–Host Interaction Modulates Chlamydia trachomatis Infection. *mBio.* 2019;10(4):e01548–19. doi: 10.1128/mBio.01548-19
9. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304–311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972

10. Gardner HL, Duker CD. Haemophilus vaginalis vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;69(5):962–976.
11. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol.* 2016;6:1528. doi: 10.3389/fmicb.2015.01528
12. Vanechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, et al. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piovii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(3):679–687. doi: 10.1099/ijsem.0.003200
13. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(9):563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
14. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, Redelinghuys MJ, Kock MM. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651–667. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579
15. Castro J, França A, Bradwell KR, et al. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017;3:3. doi: 10.1038/s41522-017-0012-7
16. Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, et al. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study. *J Infect Dis.* 2018;218(6):966–978. doi: 10.1093/infdis/jiy243
17. Gilbert NM, Lewis WG, Li G, et al. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(7):1099–1108. doi: 10.1093/infdis/jiy704
18. Krysanova AA, Gushchin AE, Savicheva AM. Significance of *Gardnerella vaginalis* genotyping in diagnosis of recurrent bacterial vaginosis. *Medical alphabet.* 2021;1(30):48–52. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52
19. Bilardi J, Walker S, Mooney-Somers J, et al. Women's Views and Experiences of the Triggers for Onset of Bacterial Vaginosis and Exacerbating Factors Associated with Recurrence. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150272. doi: 10.1371/journal.pone.0150272
20. Achilles SL, Austin MN, Meyn LA, et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):622.e1–622.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.017
21. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):2215–2219. doi: 10.1007/s10096-017-3048-y
22. Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *Int J Microbiol.* 2017;2017:4919404. doi: 10.1155/2017/4919404
23. Schwebke JR, Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):517.e1–517.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.048
24. Balkus JE, Manhart LE, Lee J, et al. Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1932–1937. doi: 10.1093/infdis/jiw043
25. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14–22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
26. 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(2):297–301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
27. Shipitsyna EV, Khusnutdinova TA, Ryzhkova OS, et al. Microbiological, behavioral and anamnestic and predictor factors of bacterial vaginosis in women with vaginal discharge. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(3):32–42. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD65332-42
28. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021.
29. Dobrokhotova YuE, Shadrova PA. Therapeutic capabilities of secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(4):297–302. (In Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-297-302
30. Ahrens P, Andersen LO, Lilje B, et al. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236036. doi: 10.1371/journal.pone.0236036
31. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(3):399–404. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00688.x
32. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1906–1915. doi: 10.1056/NEJMoa1915254
33. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019;25(10):1500–1504. doi: 10.1038/s41591-019-0600-6

ОБ АВТОРАХ

***Казанцева Валерия Дмитриевна**, аспирант;
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, дом 1;
ORCID: 0000-0002-4011-3195;
e-mail: shapee08@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии;
ORCID: 0000-0002-7830-2290;
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Озолина Людмила Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2353-123X;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Valeriya D. Kazantseva**, graduate student;
address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997;
ORCID: 0000-0002-4011-3195;
e-mail: shapee08@mail.ru

Yulia E. Dobrokhotova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of Department of Obstetrics and Gynecology;
ORCID: 0000-0002-7830-2290;
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Lyudmila A. Ozolinya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-2353-123X;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author