

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ВЛАГАЛИЩА И ЕГО ВЛИЯНИИ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

© А.А. Синякова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Синякова А.А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исходы беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 6. – С. 89–100. doi: 10.17816/JOWD66689-100

Поступила в редакцию: 05.10.2017

Принята к печати: 14.11.2017

■ Дисбиоз влагалища — одна из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности. Основная роль в поддержании постоянства микробиоценоза влагалища принадлежит лактобациллам. Инфекционный процесс могут вызвать как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы, однако в подавляющем большинстве случаев возбудителями генитальной инфекции являются представители нормальной микрофлоры. Нарушение микробиоценоза влагалища в сочетании с несостоятельностью цервикального барьера ведет к миграции бактерий в амниотическую полость и запуску патологических механизмов, приводящих к прерыванию беременности. В статье представлены современные данные о роли инфекционного фактора в генезе невынашивания беременности. Рассмотрен вопрос о способности *Lactobacillus iners* предрасполагать к развитию патологической влагалищной микрофлоры. Уделено внимание основным подходам к профилактике и лечению дисбиотических нарушений. Затронут вопрос о применении бактериофагов в акушерстве и гинекологии.

■ **Ключевые слова:** микробиоценоз влагалища; преждевременные роды; самопроизвольный выкидыш; бактериальный вагиноз; аэробный вагинит.

## CURRENT VIEWS ON VAGINAL MICROBIOTA AND ITS IMPACT ON PREGNANCY OUTCOMES

© А.А. Siniakova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Siniakova AA. Current views on vaginal microbiota and its impact on pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):89-100. doi: 10.17816/JOWD66689-100

Received: 05.10.2017

Accepted: 14.11.2017

■ Vaginal dysbiosis is one of the leading causes of adverse pregnancy outcomes. The main role in maintaining the constancy of vaginal microbiocenosis belongs to lactobacilli. The infection process can be caused by both pathogenic and opportunistic microorganism, however, in the vast majority of cases vaginal infections is associated with the normal microflora. Violation of microbiocenosis of the vagina in combination with a cervical barrier failure leads to migration of bacteria in the amniotic cavity and the launch of the pathological mechanisms leading to pregnancy loss. The paper presents current data on the influence of vaginal infection on pregnancy loss. Consider the ability of *Lactobacillus iners* predispose to the development of pathological vaginal microflora. Attention was paid to the basic approaches to prevention and treatment of dysbiotic disorders. Discussion on the use of bacteriophages in obstetrics and gynecology.

■ **Keywords:** vaginal microbiota; spontaneous abortion; preterm birth; bacterial vaginosis; aerobic vaginitis.

### Введение

Невынашивание беременности — основная причина перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире и одна из важнейших проблем практического акушерства.

Согласно данным ВОЗ частота встречаемости данной патологии в разных странах остается стабильно высокой и составляет 10–25 % от всех выявленных беременностей (20–25 % — самопроизвольные выкидыши, 5–10 % — пре-

ждевременные роды). При этом около 80 % от всех случаев самопроизвольного прерывания беременности происходит в I триместре.

В современном представлении генез невынашивания беременности основывается на многообразии этиологических факторов, среди которых инфекционные заболевания являются одной из наиболее частых причин [1, 2]. Результаты исследований свидетельствуют о чрезвычайно важной роли вагинального микробиома в осуществлении сексуальной и репродуктивной функций женщины и о необходимости поддержания физиологической микробиоты на протяжении всей беременности.

### Вагинальный микробиом

Вагинальный микробиом насчитывает более 300 видов микроорганизмов и находится в тесной связи со структурными компонентами влагалища. Влагалище покрыто многослойным плоским неороговевающим эпителием, который подвержен циклическим изменениям в ответ на действие половых гормонов. Эстрогены способствуют насыщению эпителия гликогеном, который микроорганизмы, способные к его метаболизму, используют в качестве основного питательного субстрата [2, 3]. Основная роль в поддержании постоянства микробиоценоза влагалища принадлежит лактобациллам. Они выполняют барьерную функцию, препятствуя размножению условно-патогенных и появлению чужеродных микроорганизмов за счет продукции перекиси водорода, молочной кислоты, бактериоцинов, эндобиотиков [4]. В частности, молочная кислота, в отличие от других одновременно присутствующих компонентов, обеспечивающих закисление среды, ингибирует рост бактерий, связанных с бактериальным вагинозом (БВ) [5]. Кроме того, молочная кислота стимулирует активацию Т-хелперов 17-го типа, относящихся к подклассу ТН-лимфоцитов, а также созревание дендритных клеток и индуцирует синтез гамма-интерферона [6]. Установлено, что повышение рН секрета выше 4,5 сопровождается снижением концентрации физиологических бактерий и заметным увеличением уровня условно-патогенной микрофлоры, что вызывает риск развития патологических изменений в вагинальном микробиоценозе [3, 7]. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища помогает им обеспечивать колонизационную резистентность вагинального биотопа. Лактобациллы покрыв-

ают стенки влагалища сплошным слоем, создавая биопленку и препятствуя адгезии других микроорганизмов. С использованием метагеномного анализа установлено наличие в вагинальном микробиоме около 20 видов лактобацилл [8]. При этом доминирующими являются четыре вида группы *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [9].

Зачастую у женщины преобладают штаммы одного вида лактобацилл. Однако одновременное присутствие во влагалище здоровой женщины нескольких видов лактобацилл способствует расширению спектра защитных свойств микробиоценоза.

Установлено, что наличие лактобацилл, продуцирующих высокий уровень перекиси водорода, ассоциировано с низкой частотой БВ, преждевременных родов и послеродовых инфекционных осложнений [10, 11]. Изучение генотипических и биохимических свойств вагинальных лактобацилл показало, что *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. vaginalis* представляют собой наиболее часто встречающиеся виды перекиси продуцирующих лактобацилл [12].

Особое место среди лактофлоры занимает *L. iners*. Существование данного вида лактобацилл впервые описал E. Falsen et al. в 1999 г. [13]. Относительно позднее открытие этого вида было связано с особенностями культивирования *L. iners*, поскольку ее рост осуществляется только в кровяном агаре, а не в MRS или Rogosa агаре, которые используются повседневно для культивирования других видов лактобацилл. Первые данные о выделении *L. iners* у женщин без признаков нарушения микрофлоры влагалища появились в 2002 г. [14]. Дальнейшие исследования показали, что данный вид часто встречается при БВ, обнаруживается у женщин с антенатальными потерями плода в анамнезе [15, 16]. Однако *L. iners* нередко встречается в качестве доминирующего вида и при нормоценозе [17], но, в отличие от других видов лактобацилл, *L. iners* не препятствует размножению условно-патогенной микрофлоры. S. Witkin et al. (2013) определили низкий уровень концентрации молочной кислоты во влагалище у женщин, в составе микробиоценоза которых доминирует *L. iners*, и затем подтвердили это в лабораторных исследованиях и результатами анализа генома данного вида [18]. Эта особенность данного вида является одним из факторов распространенности БВ у таких женщин. R. Rampersaud et al. (2011) выделили и охарактеризовали токсин инеролизин, вы-

деляемый *L. iners*, аналогичный интермедиализину *Streptococcus intermedius* и вагинолизину *G. vaginalis*, роль которых в патогенезе дисбиотических процессов доказана [19]. При этом происходит гибель других видов лактобацилл и повышение pH вагинальной среды. Это приводит к размножению анаэробов, ассоциированных с БВ. Таким образом, преобладание *L. iners* часто наблюдается в переходный этап между нормальным состоянием влагалищного микробиоценоза и нарушенным и может predispose к развитию патогенной влагалищной микрофлоры, что, в свою очередь, может быть потенциально связано с невынашиванием беременности и преждевременными родами [15, 16, 20].

В состав нормальной микрофлоры влагалища в небольшом количестве могут входить представители условно-патогенной микрофлоры: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и представители бактериальных родов *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Fingoldia*. Также результаты исследований последних лет показывают, что около 25 % здоровых женщин имеют «нелактобациллярный» тип физиологического микробиоценоза, представленный спектром анаэробных бактерий [21]. Однако у всех женщин с данным вариантом микробиоценоза в небольшом количестве присутствуют представители лактофлоры.

Наибольшее внимания, учитывая проблему невынашивания беременности, заслуживает вопрос об изменениях микрофлоры влагалища, связанных с беременностью. Механизмы антимикробной защиты материнского организма во время беременности значительно отличаются от механизмов защиты, действующих у небеременных женщин [22]. В целом микрофлора влагалища у здоровых женщин стабильна на протяжении всей беременности и отличается меньшим разнообразием. Изменение гормонального фона ведет к увеличению роста лактобацилл. Среди представителей лактофлоры в подавляющем большинстве присутствуют *L. crispatus* и *L. iners* [23]. В то же время уменьшается количество аэробных грамположительных кокковидных и грамотрицательных палочковидных бактерий, бактероидов и других неспорообразующих строгих анаэробов. Эти изменения постепенно увеличиваются в течение беременности и достигают пика

в III триместре. Нарушение микробиоценоза влагалища в сочетании с несостоятельностью цервикального барьера ведет к миграции бактерий в эндометрий и амниотическую полость и запуску патологических механизмов, приводящих к прерыванию беременности.

### **Роль бактериального вагиноза и аэробного вагинита в генезе невынашивания беременности**

Проблема персистирующей инфекции при невынашивании беременности сложна и требует дополнительного всестороннего изучения. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что изменения в микробной экосистеме нижних половых путей часто приводят к развитию БВ и аэробного вагинита [15, 24–26], которые являются факторами риска спонтанных аборт [28], спонтанных преждевременных родов [27, 29], внутриамниотической инфекции [29], послеродового эндометрита [31] и неблагоприятных перинатальных исходов [27, 31]. Персистенция патогенных и потенциально патогенных микроорганизмов во влагалище и эндометрии вызывает морфофункциональные нарушения репродуктивной системы с формированием хронического очага воспаления. В результате воздействия повреждающих факторов в области трофобласта развиваются иммунологические реакции, происходит активация диссеминированного внутрисосудистого свертывания, приводящие к развитию цитотоксических воздействий на трофобласт, возникновению локальных микротромбозов в области плацентации, что и ведет к нарушению развития эмбриона и отслойке хориона. Однако изменения в составе микрофлоры влагалища не всегда означают развитие заболевания и проявление симптомов. Заболевание возникает вследствие сочетания действия микробной вирулентности доминирующего вида и врожденной иммунной восприимчивости женщины.

Наиболее распространенным нарушением вагинальной микрофлоры является бактериальный вагиноз — полимикробный невоспалительный синдром, развивающийся вследствие замещения лактофлоры во влагалище большим количеством условно-патогенных анаэробных микроорганизмов. Это одна из самых распространенных форм нарушений вагинальной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста.

По данным различных авторов, заболеваемость БВ широко варьирует и составляет на

сегодняшний день 15–80 % [32]. Частота БВ у беременных женщин составляет от 15 до 38 %, при этом в I триместре беременности БВ встречается в 2 раза чаще, чем во II и III триместрах [33]. В 50 % случаев заболевание протекает бессимптомно. При БВ чаще всего выявляются *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella species*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides species*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Porphyromonas species*, *Fusobacterium species*. Также недавние исследования с использованием молекулярно-биологических методов показали, что часто при БВ обнаруживаются такие некультивируемые микроорганизмы, как *Atopobium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Eggerthella*, *Leptotrichia spp.*, *Dialister spp.*, бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом (bacterial vaginosis associated bacteria) — BVAB1, BVAB2, BVAB3 [28]. При этом *G. vaginalis* и *A. vaginae* являются специфичными микроорганизмами для данного заболевания [34].

Несколько реже у беременных женщин развивается аэробный вагинит (АВ). В зарубежной литературе АВ признан самостоятельной нозологической формой и характеризуется как воспалительный процесс во влагалище, возникающий в результате значительного увеличения численности аэробной факультативной патогенной флоры [35, 36]. В своей работе G. Donders et al. (2001) предложили использовать термин «аэробный вагинит» и выявили наиболее частых представителей микрофлоры, приводящих к развитию воспалительного заболевания: *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* [36].

Патогенез развития самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов на фоне инфекционных заболеваний нижних отделов полового аппарата связан с продукцией протеаз, которые разрушают коллаген плодных оболочек, а также фосфолипаз и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли – альфа) вследствие высвобождения бактериальных эндотоксинов, что ведет к образованию арахидоновой кислоты и к синтезу простагландинов E<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub>, которые, воздействуя на миометрий, вызывают сокращения матки и развитие родовой деятельности [37]. Также бактериальные фосфолипазы приводят к разрушению сурфактанта легочной ткани плода, вследствие чего у новорожденного ребенка могут развиваться клинические проявления респираторного дистресс-синдрома [38].

В диагностике БВ и АВ большое значение имеет бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого. При АВ всегда отмечается большое количество лейкоцитов (от 30 и более), ключевые клетки отсутствуют, достаточно много клеток слущенного эпителия влагалища. Микробиологическая диагностика позволяет идентифицировать возбудителя заболевания.

Диагноз БВ может быть установлен на основании клинических данных и лабораторных исследований. Для клинической диагностики БВ используются критерии Амсея: наличие специфических выделений, увеличение рН вагинального отделяемого >4,5, положительный аминный тест, наличие «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании нативного препарата и в мазках, окрашенных по Граму [39]. Наличие трех или четырех вышеперечисленных диагностических признаков свидетельствуют о БВ.

В 1991 г. R.P. Nugent et al. предложили для диагностики БВ метод оценки соотношения различных бактериальных морфотипов в окрашенных по Граму вагинальных препаратах [40]. В настоящее время метод Нуджента считают методом выбора для диагностики БВ. Ответ выдается в виде баллов от 0 до 10. Нормальное состояние биоценоза влагалища соответствует 0–3 баллам, 4–6 баллов — промежуточное состояние, 7–10 баллов — БВ. Однако клиническая интерпретация промежуточных состояний достаточно затруднена. Кроме того, микроскопическое исследование не позволяет идентифицировать ряд этиологически значимых условно-патогенных бактерий.

Культуральный метод для диагностики БВ и АВ практически не используется. Это связано с тем, что ассоциированные с этими заболеваниями бактерии могут присутствовать, хотя и в значительно меньшем количестве, у здоровых женщин. Кроме того, многие ассоциированные с БВ бактерии являются некультивируемыми или трудно культивируемыми.

На сегодняшний день количественная полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР в реальном времени) представляет собой перспективный метод исследования сложных микробных ассоциаций. Данный метод исследования указывает на то, что существует гораздо большее разнообразие микроорганизмов, ассоциированных с БВ и АВ, чем было показано с применением культуральных методов

исследования. Метод активно внедряется в лабораторную практику для выявления условно-патогенных микроорганизмов урогенитального тракта, он быстрый и высокотехнологичный и позволяет выявлять широкий спектр микроорганизмов, в том числе трудно культивируемых. Молекулярные методы предоставляют важную новую информацию о вагинальной микрофлоре и позволяют идентифицировать ранее не обнаруживаемые и, следовательно, недооцененные микроорганизмы, такие как *L. iners* и *A. vaginae*. Однако данный метод не лишен недостатков, к которым следует отнести невозможность определить антибиотико-чувствительность микроорганизмов, а также невозможность оценить наличие и степень местной воспалительной реакции, вследствие чего он не заменяет микроскопический и культуральный методы.

Результаты проведенных мировых исследований показывают неоспоримое, чрезвычайно важное влияние микрофлоры генитального тракта на течение беременности и родов, но зачастую эти данные противоречивы.

G.G. Donders (2009) классифицирует бактериальный вагиноз по двум подкатегориям: «абсолютный бактериальный вагиноз» и «частичный бактериальный вагиноз». При этом в проведенном автором исследовании было выявлено, что наличие «абсолютного бактериального вагиноза» связано с потерями беременности на ранних сроках, в то время как наличие «частичного бактериального вагиноза» имело такое же большое влияние на исход беременности, как и аэробный вагинит, и приводило к поздним выкидышам и преждевременным родам [41].

P. Meis et al. (1995) определили связь между БВ и преждевременными родами. В данном исследовании отмечается увеличение частоты спонтанных преждевременных родов до 35 недель беременности у 19,8 % женщин с диагностированным БВ в 28 недель беременности [42]. Несмотря на связь между БВ и неблагоприятными исходами беременности, большинство исследований говорит о том, что лечение противомикробными препаратами бессимптомно протекающего БВ во время беременности не снижает частоту преждевременных родов [43–45]. Однако у женщин с другими факторами риска невынашивания беременности лечение оказалось успешным. В 2013 г. в базе данных Cochrane был представлен мета-анализ 21 исследования с участием беремен-

ных женщин с БВ и показана эффективность применения антибиотикотерапии для санации влагалища и незначительное уменьшение вероятности развития преждевременных родов до 37 недель [44]. В другом систематическом обзоре продемонстрировано уменьшение частоты развития позднего выкидыша и преждевременных родов у женщин с бессимптомным течением БВ, получавших терапию клиндамицином или плацебо в сроки до 22 недель беременности [45]. R.F. Lamont et al. (2003) в своем исследовании отметили, что лечение путем интравагинального введения антибиотиков у женщин с патологической вагинальной микрофлорой значительно снижает частоту преждевременных родов [46].

Распространенность АВ у женщин репродуктивного возраста, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 24 % [47, 48]. При этом у беременных частота АВ составляет от 3 до 10 % [15, 49]. Выраженные проявления АВ во время беременности, как правило, отсутствуют вследствие определенных механизмов антимикробной защиты на фоне высокой концентрации половых гормонов [50]. В работе J. Zozzika et al. (2011) обследовано 139 беременных женщин, из которых только у 1 женщины наблюдались выраженные острые проявления АВ, в то время как умеренно выраженное (подострое) течение заболевания наблюдалось у 10 % женщин, что не имело существенных различий с частотой заболеваемости БВ (9,4 %) у обследуемой группы [51]. В обследуемой группе из 759 беременных женщин с низким риском развития акушерско-гинекологических осложнений G.G. Donders et al. (2009) выявили наличие АВ с преобладанием кокковой флоры в 8,3 % случаев [15]. В исследовании, проведенном Т.Э. Карапетян et al. (2013), частота АВ у беременных женщин составила 21,4 %, при этом ведущими возбудителями были *Streptococcus gr. B* (62,2 %), *Enterococcus faecalis* (48,7 %) и *E. coli* (40, 5 %) как в монокультуре, так и в ассоциациях [52]. Не вызывает сомнения чрезвычайно важное отрицательное влияние АВ на вынашивание беременности, однако в отечественных и зарубежных исследованиях практически нет данных о частоте снижения случаев перинатальных потерь на фоне лечения данной патологии у беременных женщин.

В связи с этим необходимо дальнейшее изучение данных состояний при помощи современных комплексных методов диагностики патологической вагинальной микрофлоры

с последующим проведением патогенетически обоснованной терапии для снижения случаев развития возможных акушерских и гинекологических осложнений.

### Основные подходы к лечению бактериального вагиноза и аэробного вагинита

Антибактериальные препараты составляют основу терапии БВ и АВ. В соответствии с Федеральными рекомендациями по ведению пациенток с БВ необходимо проводить лечение у беременных женщин с преждевременными родами или выкидышами в анамнезе без жалоб и клинических симптомов заболевания, но при наличии результатов микроскопического исследования вагинального отделяемого, свидетельствующего о наличии БВ [53]. Антибиотиками выбора для лечения БВ являются метронидазол и клиндамицин [53, 54]. Метронидазол — эффективный препарат для лечения инфекций, вызванных большинством анаэробных микроорганизмов. В отличие от клиндамицина, метронидазол неактивен в отношении лактобацилл [55]. Однако исследования показали, что метронидазол также в значительной степени неэффективен в отношении некоторых ассоциированных с БВ бактерий, таких как *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus spp.* [55, 56]. Клиндамицин имеет более широкий, по сравнению с метронидазолом, спектр антибактериальной активности. При исследовании реактивности клиндамицина в отношении основных ассоциированных с БВ бактерий была продемонстрирована их высокая чувствительность к данному препарату [57]. Показано, что не все штаммы *A. vaginae* резистентны к метронидазолу. G. Togni et al. (2011) исследовали чувствительность *A. vaginae* к метронидазолу и клиндамицину и установили, что чувствительность к метронидазолу существенно варьировала, в то время как клиндамицин ингибировал рост всех исследуемых штаммов в низких концентрациях [57].

При беременности препаратом выбора для терапии БВ является клиндамицин. При этом во время гестации предпочтительнее местная терапия. В литературе не описано случаев эмбриотоксического действия клиндамицина. Данные об эффективности лечения БВ у беременных женщин для предотвращения самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в настоящее время противоречивы. Однако систематический обзор зарубежных рандоми-

зированных клинических исследований показал, что пероральное применение клиндамицина беременными женщинами с БВ до 22 недель гестации существенно снизило риск поздних выкидышей и преждевременных родов [45]. Также A. Ugwumadu et al. установили, что выявление и лечение БВ пероральным клиндамицином на сроках беременности 12–22 недели привело к значительному снижению поздних выкидышей и спонтанных преждевременных родов (12 % — в группе плацебо и 5 % — в группе лечения и 4 % — в группе плацебо и 1 % — в группе лечения соответственно) [58].

В настоящее время не разработаны рекомендации по лечению АВ по причине отсутствия доказательной базы. Антибактериальные препараты, используемые для терапии АВ, должны быть активны в отношении бактерий кишечной группы и минимально активны против нормальной микрофлоры влагалища [59]. Исходя из результатов исследования G. Tempera (2010), таким требованиям соответствуют канамицин и фторхинолоны [59]. Однако данные препараты не разрешены для использования при беременности вследствие эмбриотоксического действия. В обзоре C. Han et al. (2015) было продемонстрировано эффективное лечение АВ с использованием интравaginaльных суппозиторий, содержащих клиндамицин, который может применяться у беременных женщин [60]. По мнению G. Donders (2015), для лечения АВ следует использовать местную комбинированную терапию (антимикробный компонент в сочетании с противовоспалительным компонентом), а при тяжелых формах АВ может быть применена пероральная антибактериальная терапия [61].

### Новые тенденции в лечении инфекционных заболеваний генитального тракта

На сегодняшний день большой проблемой терапии БВ является высокая частота рецидивирования. Это может быть связано с резистентностью ассоциированных с БВ бактерий, в первую очередь *G. vaginalis* и *A. vaginae*, к метронидазолу или клиндамицину [62], а также с образованием биопленок, преимущественно из *G. vaginalis* и *A. vaginae* [63]. Чрезвычайно актуальной задачей представляется поиск и разработка препаратов, способных проникать в биопленки и разрушать их. Данные недавнего исследования свидетельствуют о способности лактобацилл эффективно разрушать биоплен-

ки [64]. Таким образом, сочетание антибактериальных препаратов с пробиотиками перспективно в отношении лечения БВ.

Пробиотики обладают иммуномодулирующей активностью, стимулируют секрецию муцина и повышение плотности межклеточных сочленений, что способствует усилению барьерной функции слизистых оболочек. Свое антимикробное действие они осуществляют путем продукции антимикробных молекул и конкурентного ингибирования патогенов. В исследованиях по изучению эффективности пробиотиков для лечения нарушений микрофлоры влагалища показано значительное увеличение случаев излеченности как при монотерапии, так и в сочетании с антибактериальными средствами. Так, D. Parent et al. (1996) в 88 % случаев наблюдали нормализацию микрофлоры влагалища в группе женщин, лечение БВ у которых проводилось путем интравагинального введения капсул, содержащих *L. acidophilus*, в течение 4 недель [65]. Позднее было проведено два клинических исследования с использованием пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, в сравнении с применением метронидазола [66] и пробиотиков, содержащих *L. brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 и *L. plantarum* FV9 [67], — с группой плацебо. Показано двукратное снижение заболеваемости БВ в группе с интравагинальным применением пробиотиков в сравнении с группой, в которой использовался метронидазол (65 и 33 % случаев соответственно) [66], и выявлена эффективность лечения в 50 % случаев в группе с применением пробиотиков, содержащих *L. brevis*, *L. salivarius* и *L. plantarum*, в сравнении с группой плацебо (6 %) [67].

Во время беременности также продемонстрирована высокая эффективность пробиотических лактобацилл для восстановления нормальной микрофлоры влагалища [68]. N. Stojanović et al. (2012) показали эффективность длительного использования вагинальных лактобацилл *L. rhamnosus* BMX-54 во II триместре беременности для профилактики нарушений микробиоценоза влагалища и снижения влияния нарушенной микрофлоры влагалища на раскрытие шейки матки и расположение плаценты [69]. Однако уменьшение длины цервикального канала к III триместру беременности наблюдалось как у женщин, получавших пробиотик, так и у женщин контрольной группы.

При анализе исследований, в которых изучалось применение пробиотиков совместно

с антибактериальной терапией, также отмечена более высокая эффективность комплексного лечения, чем в группах плацебо [70]. Однако авторы обращают внимание на зависимость эффективности пробиотиков для лечения БВ от определенных штаммов.

Таким образом, потенциал эффективности пробиотических лактобацилл для нормализации микрофлоры влагалища, в том числе при беременности, зависит от используемого штамма и схем терапии, и на сегодняшний день необходимо проведение дополнительных исследований для того, чтобы рекомендовать их повсеместное использование.

В течение последнего десятилетия во всем мире отмечается рост антибиотикорезистентности, связанный с ростом количества антимикробных средств и их повсеместным использованием. Вследствие этого ведется интенсивная работа по поиску новых групп антибиотиков и других подходов к лечению инфекционных заболеваний. В последние годы вновь возник интерес к возможностям терапевтического использования бактериофагов.

Бактериофаги обладают литическим действием, а также стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование [71].

Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в избирательной селективности относительно одного вида микроорганизмов, при этом физиологический микробиоценоз не угнетается. Кроме того, бактериофаги воздействуют на биопленки, не оказывают токсических и тератогенных эффектов, а следовательно, безопасны во время беременности [72]. Однако для получения положительных результатов использования фаготерапии необходимо предварительное исследование чувствительности к ним микроорганизмов.

За последние десятилетия проведено множество клинических исследований по изучению фаготерапии. S. Slopek et al. в 1987 г. проанализировали и описали результаты лечения фагами у 550 больных, страдающих персистирующей гнойной сыпью, фурункулезом, септициемией, абсцессом, гнойными инфекциями дыхательных путей, гнойным перитонитом, при этом в 518 случаях фаготерапия использовалась после безуспешного лечения антибио-

тиками. Положительный эффект наблюдался в среднем в 92 % случаев, при этом в 84 % случаев выявлено полное исчезновение инфекционного процесса и заживление ран [73]. Проводились исследования вариации литического спектра и особенностей перекрестной резистентности используемых фагов. Против каждого штамма бактерий выбирался определенный тип фага с различной специфичностью рецепторов, что решало проблему резистентности. Также использование фага в сочетании с антибиотиками демонстрировало лучшие результаты, чем каждый из фагов или антибиотиков в отдельности [73]. Все большую значимость бактериофаги приобретают в лечении дисбиозов кишечника и влагалища. В настоящее время в акушерстве, гинекологии и перинатологии применение нашли поливалентные бактериофаги (бактериофаг стрептококковый, бактериофаг колипротейный, пиобактериофаг поливалентный, интести-бактериофаг) [72]. Ж.Д. Новаховой и др. (2014) проведено клиническое исследование применения поливалентного пиобактериофага Секстафаг. Среди пациенток с рецидивирующими нарушениями микробиоценоза влагалища эффективность монотерапии в виде интравагинального введения полифага составила 85,7 %. При назначении метронидазола интравагинально микробиологическая эффективность достигала 71,4 %. Частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического кольпита на протяжении 6 месяцев наблюдения снизилась в 4,2 раза после применения поливалентного бактериофага [72]. Х.А. Белопольская и др. (2014) исследовали литическую активность поливалентного пиофага для 122 штаммов, выделенных от больных с признаками вагиноза. Бактериофаги применяли без антибиотиков и в ряде случаев с антибиотиками. Показано, что чувствительность условно-патогенной микрофлоры влагалища к фагам составляла от 55 до 76 %, что подтверждает эффективность их применения для лечения бактериальной инфекции нижних отделов полового аппарата. Была установлена значительно более высокая эффективность фаготерапии по сравнению с антибиотикотерапией. При этом отмечено, что клиническое улучшение происходило на 3–5 суток раньше в группе, получавшей фаготерапию, чем в группе, получавшей антибиотикотерапию. Также отмечалось значительное снижение случаев рецидивирования инфекции при монотерапии пиофагом и при сочетанной

терапии (антибиотик + пиофаг), чем при монотерапии антибиотиком [74].

Таким образом, фаготерапия в современное время приобретает все большую значимость и является новым подходом к профилактике и лечению инфекционных заболеваний, в том числе в акушерской и гинекологической практике.

### Заключение

Микрофлора влагалища представляет собой важный фактор, обеспечивающий женское репродуктивное здоровье. Поскольку нарушение нормального микробиоценоза может приводить к инфекционно-воспалительным заболеваниям генитального тракта и, следовательно, к осложнениям беременности и родов, инфицированию новорожденных, необходимо своевременное выявление инфекционного процесса и проведение патогенетического лечения. Неокончательно решен вопрос в отношении значимости *L. iners* в генезе невынашивания беременности, что требует проведения дополнительных исследований. С целью профилактики и лечения дисбиозов перспективным направлением в терапии представляется применение пробиотиков, а для преодоления последствий антибиотикорезистентности — исследование новых альтернативных подходов к лечению, в частности применение фаготерапии.

### Дополнительная информация

*Информация о конфликте интересов.* Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Литература

1. Garland SM, Ni Chuileannáin F, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms and markers of infection in pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2002;57(1-2):169-83. doi: 10.1016/S0165-0378(02)00018-9.
2. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины // *Здоровье женщины.* – 2008. – № 2. – С. 161–170. [Yankovskii DS, Dyment GS. Ispol'zovanie probiotikov s tsel'yu uluchsheniya reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchiny. *Zdorov'e zhen-shchiny.* 2008;(2):161-70. (In Russ.)]
3. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 1999. – № 2. – С. 8–11. [Kira EF, Berlev IV,



- Molchanov OL. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u zhenshchin s disbioticheskimi narusheniyami vlagalishcha. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 1999;(2):8-11. (In Russ.)]
4. Савичева А.М., Башмакова М.А., Красносельских Т.В., и др. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза: методические рекомендации. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 28 с. [Savicheva AM, Bashmakova MA, Krasnosel'skikh TV, et al. Laboratornaya diagnostika bakterial'nogo vaginoza: metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2011. 28 p. (In Russ.)]
  5. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One*. 2013;8(11):e80074. doi: 10.1371/journal.pone.0080074.
  6. Witkin SS, Alvi S, Bongiovanni AM, et al. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;61(2):153-8. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00757.x.
  7. Zodzika J, Rezeberga D, Jermakova I, et al. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(1):41-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x.
  8. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
  9. Pavlova SI, Kilic AO, So JS, et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol*. 2002;92(3):451-9. doi: 10.1046/j.1365-2672.2002.01547.x.
  10. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
  11. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, et al. Identification and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol*. 2004;42:713-7. doi: 10.1128/JCM.42.2.713-717.2004.
  12. Song Y, Kato N, Matsumiya Y, et al. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3062-4.
  13. Falsen E, Pascual C, Sjoden B, et al. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel *Lactobacillus* species from human sources: description of *Lactobacillus iner* ssp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1999;49:217-21. doi: 10.1099/00207713-49-1-217.
  14. Vásquez A, Jakobsson T, Ahrné S, et al. Vaginal *Lactobacillus* Flora of Healthy Swedish Women. *J Clin Microbiol*. 2002;40(8):2746-2749. doi: 10.1128/JCM.40.8.2746-2749.2002.
  15. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009;116(10):1315-24. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
  16. Macklaim JM, Gloor GB, Anukam KC, et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4688-95. doi: 10.1073/pnas.1000086107.
  17. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
  18. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares, et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *MBio*. 2013;4e00460-e00413. doi: 10.1128/mBio.00460-13.
  19. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol*. 2011;193(5):1034-41. doi: 10.1128/JB.00694-10.
  20. Petricevic L, Domig K, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep*. 2014;4:51362. doi: 10.1038/srep05136.
  21. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:S4680-S7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
  22. Witkin SS, Linhares IM, Bongiovanni AM, Herway C, et al. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy. *BJOG*. 2011;118(2):145-53. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02773.x.
  23. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):10. doi: 10.1186/2049-2618-2-10.
  24. Lamont RF, Taylor-Robinson D. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth. *BJOG*. 2010;117(1):119-20. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02403.x.
  25. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BLOG*. 2002;109:34-43. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x.
  26. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011Sep;118(10):1163-70. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x.

27. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21:375-90. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
28. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118:533-49. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
29. Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:768-74. doi: 10.1002/uog.3837.
30. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jorgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:1006-10. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.811103.x.
31. Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C, et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):64-7. doi: 10.3109/14767058.2011.565390.
32. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505-23. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
33. Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *Br Med J.* 2002;325:1334-8.
34. Menard JP, Fenollar F, Henry M, et al. Molecular quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:33-43. doi: 10.1086/588661.
35. Romanik M, Wojciechowska-Wieja A, Martirosian G. Aerobic vaginitis-diagnostic problems and treatment. *Ginekol Pol.* 2007;78(6):488-91.
36. Donders GG, Vereecken A, Bosnians E, et al. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS.* 2001;12(2):68.
37. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1202-8. doi: 10.1067/S0002-9378(03)00495-2.
38. Curzik D, Drazancic A. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(3):87-192. doi: 10.1159/000053906.
39. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74:14-22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
40. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.
41. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009;116(10):1315-24. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
42. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A. The preterm prediction study: Significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1231-5. doi: 10.1016/0002-9378(95)91360-2.
43. Nygren P, Fu R, Freeman M, et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148:220-33. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00008.
44. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000262. doi: 10.1002/14651858.CD000262.pub4.
45. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:177-90. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.047.
46. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Basset P. Intra-vaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol.* 2003;101:516-22. doi: 10.1016/S0029-7844(02)03054-5.
47. Tansarli GS, Kostaras EK, Athanasiou S, Falagas ME. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(8):977-84. doi: 10.1007/s10096-013-1846-4.
48. Fan A, Yue Y, Geng N, et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(2):329-35. doi: 10.1007/s00404-012-2571-4.
49. Gondo F, da Silva MG, Poletti J, et al. Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(3):158-62. doi: 10.1159/000316051.
50. King AE, Paltoo A, Kelly RW, et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta.* 2007;28(2-3):161-9. doi: 10.1016/j.placenta.2006.01.006.
51. Zodzika J, Jermakowa I, Rezeberga D, et al. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of preg-

- nancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(1):41-6. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01011.x.
52. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Аэробные вагиниты и беременность // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 25–28. [Karapetyan TE, Muravyeva VV, Ankiorskaya AS. Aerobic vaginitis and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;(4):25-8. (In Russ.)]
  53. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015. Доступно по: [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/infektsii-peredavaemye-polovym-putem](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-polovym-putem). [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh bakterial'nym vaginozom. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2015. Available at: [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/infektsii-peredavaemye-polovym-putem](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-polovym-putem). (In Russ.)]
  54. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1-110.
  55. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, et al. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. *BMC Infect Dis.* 2006;6:51. doi: 10.1186/1471-2334-6-51.
  56. Bahar H, Torun MM, Oçer F, et al. *Mobiluncus* species in gynaecological and obstetric infections: antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25(3):268-71. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.09.019.
  57. Togni G, Battini V, Bulgheroni A, et al. *In vitro* activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):2490-2. doi: 10.1128/AAC.01623-10.
  58. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:983-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12823-1.
  59. Tempera G, Furneri PM. Management of aerobic vaginitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):244-9. doi: 10.1159/000314013.
  60. Han C, Wu W, Fan A, et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(2):251-7. doi: 10.1007/s00404-014-3525-9.
  61. Donders GG, Ruban K, Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(5):477. doi:10.1007/s11908-015-0477-6.
  62. Nagaraja P. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(2):155-7. doi: 10.4103/0255-0857.40531.
  63. Swidsinki A, Mending W, Loening-Baucke V, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:97.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
  64. McMillan A, Dell M, Zellar MP G, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86(1):58-64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
  65. Parent D, Bossens M, Bayot D, et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied Lactobacilli acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 1996;46:68-73.
  66. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, et al. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2006;8:2772-6. doi: 10.1016/j.micinf.2006.08.008.
  67. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:67-74. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02112.x.
  68. Krauss-Silva L, Moreira ME, Alves MB, et al. A randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results. *Trials.* 2011;12:239. doi: 10.1186/1745-6215-12-239.
  69. Stojanović N, Plečaš D, Plešinac S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(2):325-32. doi: 10.1007/s00404-012-2293-7.
  70. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr 35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG.* 2008;115:1369-74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x.
  71. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: дис. ... канд. биол. наук. – М., 2003. – 101 с. [Parfenyuk RL. Mikrobiologicheskie osnovy peroral'noi fagoterapii gnoino-vospalitel'nykh zabol-evanii. [dissertation] Moscow; 2003. 101 p. (In Russ.)]
  72. Новахова Ж.Д., Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Чурганова А.А. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии // Трудный пациент. – 2014. – № 12. – С. 36–38. [Novakhova ZhD, Budanov PV, Strizhakov AN, Churganova AA. Modern Opportunities for Selective Antibiotic Treatment in Obstetrics and Gynecology. *Difficult Patient.* 2014;(12):36-8. (In Russ.)]

73. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, et al. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years, 1986. *Arch Immunol Ther Exp.* 1987;35:569-83.
74. Белопольская Х.А., Сидорова И.С., Шахгирева Л.С., Белопольский А.А. Возможности фазовой терапии гинекологической инфекции // Трудный пациент. – 2014. – № 8–9. – С. 6–10. [Belopolskaya KhA, Sidorova IS, Shakhgireeva LS, Belopolskiy AA. Perspectives of Phages Therapy for Gynecological Infections. *Difficult Patient.* 2014;(8-9):6-10. (In Russ.)]

■ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Анна Александровна Синякова — аспирантка ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0003-3094-665X. eLibrary SPIN: 7795-8364. E-mail: annakizeeva@yandex.ru.

Anna A. Siniakova — post-graduate student The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg. E-mail: annakizeeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3094-665X. eLibrary SPIN: 7795-8364.