

Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки

И.О. Боровиков✉, ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru
И.И. Куценко, ORCID: 0000-0003-0938-8286
В.П. Булгакова, ORCID: 0000-0002-8388-8644
Э.Р. Рубина, ORCID: 0000-0002-7599-2257
Х.И. Горринг, ORCID: 0000-0002-4039-5700
В.А. Воронов, e-mail: 43434340@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

Введение. Одним из ведущих аспектов гинекологической заболеваемости на современном этапе являются вагинальные инфекции неспецифической этиологии, обусловленные нарушением микробиоценоза. Частота такой патологии варьирует, по данным различных исследователей, от 30 до 80% среди всех воспалительных заболеваний нижнего отдела женских гениталий.

Цель исследования: представить опыт подготовки к ВРТ пациенток с хроническим эндометритом на фоне смешанных форм вагинального дисбиоза.

Материал и методы. Проведено исследование результатов лечения препаратом, содержащим метронидазол и миконазола нитрат (вагинальные суппозитории 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней), в комплексе с натуральным микронизированным прогестероном 36 женщин с бесплодием, вызванным нарушением рецептивности эндометрия вследствие хронического эндометрита на фоне вагинального дисбиоза, у которых после окончания курса терапии была проведена предимплантационная подготовка с переносом эмбриона. Использовались: оценка состояния микробиоты урогенитального тракта – ПЦР (фемофлор-16), измерение pH среды влагалища, критерии Hay/Ison. Пайпель-биопсия эндометрия и иммуногистохимическая оценка рецептивности эндометрия (LIF, LIF-R) проводились на 3-й и 7-й день после пика ЛГ.

Заключение. Представленный опыт комплексной местной терапии женщин с диагнозом «бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза» с использованием препарата, содержащего метронидазол и миконазол, и натурального микронизированного прогестерона в виде вагинального геля может быть полезен практикующим акушерам-гинекологам и другим заинтересованным специалистам.

Ключевые слова: вагинальный дисбиоз, хронический эндометрит, деконтаминация, предимплантационная подготовка, метронидазол, миконазол, натуральный прогестерон

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки. *Медицинский совет.* 2020;(3):115–121. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-115-121.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience

Igor O. Borovikov✉, ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru
Irina I. Kutsenko, ORCID: 0000-0003-0938-8286
Vera P. Bulgakova, ORCID: 0000-0002-8388-8644
Edita R. Rubinina, ORCID: 0000-0002-7599-2257
Hava I. Gorrinng, ORCID: 0000-0002-4039-5700
Valery A. Voronov, e-mail: 43434340@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Vaginal infections of nonspecific etiology caused by microbiocenosis disorder is one of the leading aspects of gynecological morbidity in recent times. According to research statistics, the incidence of such disease varies from 30 to 80% among all inflammatory lower genital tract diseases in women.

Aim of the study: to present the experience of preparation for ART in patients with chronic endometritis against the background of mixed forms of vaginal dysbiosis.

Material and methods. The results of treatment with a drug containing metronidazole and miconazole nitrate (vaginal suppositories once a day at bedtime for 7 days) were studied in combination with natural micronized progesterone in 36 women with infertility caused by endometrial receptivity disorder due to chronic endometritis against the background of vaginal dysbiosis, in whom pre-implantation preparation with embryo transfer was carried out after the end of the therapy. The following were used: assessment of microbiota status of urogenital tract – PCR (femoflor-16), measurement of vaginal environment pH, Hay/Ison criteria, endometrial pipelle biopsy and endometrial immunohistochemical evaluation of endometrial receptivity (LIF, LIF-R) on the 3rd and 7th days after LH peak.

Conclusion. The presented experience of complex local therapy of women diagnosed with “Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis” using a drug containing metronidazole and miconazole and natural micronized progesterone in the form of vaginal gel can be useful for practicing obstetricians-gynecologists and other interested specialists.

Keywords: vaginal dysbiosis, chronic endometritis, decontamination, pre-implantation preparation, metronidazole, miconazole, natural progesterone

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Rubinina E.R., Gorrington H.I., Voronov V.A. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):115–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-115-121.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих аспектов гинекологической заболеваемости на современном этапе являются вагинальные инфекции неспецифической этиологии, обусловленные нарушением микробиоценоза. Частота такой патологии варьирует, по данным различных исследователей, от 30 до 80% среди всех воспалительных заболеваний нижнего отдела женских гениталий [1–4]. Бактериальный вагиноз (БВ), или вагинальный дисбиоз (ВД), – мультифакториальный синдром невоспалительного характера, обусловленный нарушением вагинального гомеостаза (в первую очередь биоценоза) и характеризующийся замещением недостаточного количества лактобактерий условно-патогенными микроорганизмами. При этом общее количество бактерий увеличивается до 10^9 – 10^{10} КОЕ/мл [1, 5, 6]. В норме во влагалище основной флорой служат *Lactobacillus spp.* (более 95% всей микрофлоры влагалища), а соотношение анаэробной и аэробной микрофлоры составляет 10:1 [4–8]. Лактобактерии обладают способностью перерабатывать гликоген в молочную кислоту, тем самым повышая кислотность влагалища, также они способны синтезировать перекись водорода, что в конечном счете подавляет рост условно-патогенных микроорганизмов. При снижении количества лактобактерий нормальная микрофлора замещается на условно-патогенную (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.* и др.) [9]. В последнее время в научных и клинических исследованиях все чаще наблюдается сочетание вагинальных дисбиотических нарушений с наличием грибов рода *Candida* [9–12].

Картина вагинального дисбиоза манифестируется длительными вагинальными белями с неприятным запахом, дизурическими расстройствами, диспареунией. Часто данные локальные дисбиотические расстройства служат кофактором, приводящим к репликации папиллома-вирусов и злокачественным поражениям шейки матки [7–10, 13]. Кроме того, хроническое рецидивирующее течение данного заболевания с персистенцией большого количества условно-патогенной микрофлоры способствует распространению инфекции с поражением

эпителия полости матки, развитием хронического эндометрита и бесплодия [14–20]. В настоящий момент в клинической гинекологической практике имеется достаточное количество лекарственных средств для терапии ВД, однако нерационально подобранное лечение, недостаточные дозы и длительность применения медикаментов ведут к ее неэффективности [16–19, 21].

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования явилось:** представить опыт подготовки к проведению вспомогательных репродуктивных технологий infertильных пациенток с хроническим эндометритом на фоне смешанных форм вагинального дисбиоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 36 женщин с бесплодием (первичным и вторичным) и хроническим эндометритом (ХЭ) на фоне смешанных форм вагинального дисбиоза (ВД), включенных в протокол подготовки к ВРТ (шифр по МКБ-10: №89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; №71.1 Хронические воспалительные болезни матки; №97.8 Другие формы женского бесплодия). Обследование женщин проводилось согласно Приказу МЗ РФ от 30.08.2012 г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». База исследований – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, центр репродукции и генетики ООО «Клиника Екатерининская» г. Краснодара.

Все пациентки получали локальную терапию комплексным препаратом, содержащим метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран Форте), по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней интравагинально и натуральный микронизированный прогестерон (Крайнон) (гель для вагинального применения) в количестве 1,125 г (90 мг прогестерона – 1 аппликатор) 1 раз в сутки начиная с дня переноса эмбриона до 12 недель с момента клинически подтвержденной беременности. После данной терапии проводилась контаминация лакто-

бактериями и нормализация уровня кислотности влагалищного содержимого.

Критерии включения:

- возраст 25–40 лет;
- овуляторный менструальный цикл, гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и щитовидной железы в пределах возрастной нормы;
- критерии Amsels положительные, ПЦР-детекция *G. vaginalis* и/или *A. vaginae* и других условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с ВД в концентрации не менее 10^6 ГЭ/мл;
- отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- отсутствие противопоказаний (Приказ МЗ РФ №107н);
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

15 здоровых женщин включены в группу иммунологического контроля.

Методы исследования: общеклиническое; бактериоскопия отделяемого из цервикального канала и влагалища; ПЦР-РВ для определения условно-патогенной микрофлоры (фемофлор-16); рН-метрия вагинального содержимого (кольпотест). Оценка вагинального дисбиоза проводилась по критериям Hay/Ison (микроскопия окрашенного по Граму мазка). Степень 0: нет связи с бактериальным вагинозом, определяются только эпителиальные клетки, отсутствуют лактобактерии, что свидетельствует о недавней терапии антибиотиками; степень 1 (норма): преобладают лактобактерии; степень 2 (промежуточная): смешанная флора со сниженным количеством лактобактерий, а также присутствуют морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*; степень 3 (бактериальный вагиноз): преобладают морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*, присутствуют ключевые клетки, небольшое количество или отсутствие лактобактерий; степень 4: нет связи с бактериальным вагинозом, только грамположительные кокки, отсутствие лактобактерий (флора, соответствующая анаэробному вагинозу). Гистологическое исследование (пайпель-биопсия) эндометрия под УЗ-контролем на 6–8-й день после овуляции с оценкой количества клеток поверхностного эпителия со зрелыми пиноподиями. Концентрация LIF и LIF-R в образцах цервикальной слизи определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (тест-система Bender Medsystems, USA) с учетом результатов на планшетный спектрофотометр Expertplus (ng/ml).

Метронидазол (Metronidazole, 5-нитроимидазол) – бактерицидный препарат активен в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*), облигатных анаэробов (Грам- – *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*; Грам+ – *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.* и факультативных анаэробов – в первую очередь *Gardnerella vaginalis*) и включен в рекомендации IUSTI (2018) по лечению влагалищных выделений в качестве альтернативного варианта терапии бактериального вагиноза [10–11, 13, 21]. Миконазола нитрат (Miconazole) обладает фунгицидными и фунгистатическими эффектами, связанными с торможением синтеза эргостерола в оболочке и плазматических

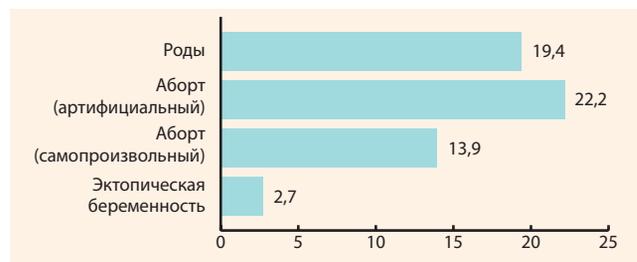
мембранах патогенных грибов с нарушением проницаемости клеточной стенки, что вызывает ее гибель.

Комплаентность лечения оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные») [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдалось 36 женщин в возрасте 25–40 лет (средний возраст – $30,9 \pm 4,1$ года) с диагнозом «Хронический эндометрит» и «Вагинальный дисбиоз», включенных в протокол для проведения экстракорпорального оплодотворения. Исследования показали отсутствие прямой зависимости infertility от возраста и социальных причин. Средний возраст менархе составил $11,9 \pm 1,3$ года, полового дебюта – $17,9 \pm 2,1$ года ($p < 0,05$). Анализ паритета исследуемых пациенток выявил наличие родов в анамнезе у 7/36 (19,4%) женщин. Преждевременные роды в анамнезе зафиксированы у 2/36 (5,5%) женщин, эктопическая беременность была у 1/36 (2,7%) пациенток, самопроизвольные аборты и неразвивающаяся беременность зарегистрированы в сумме у 5/36 (13,9%) пациенток, искусственные аборты в анамнезе – у 8/36 (22,2%) пациенток (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Репродуктивный анамнез (36 пациенток), %
- **Figure 1.** Reproductive history (36 patients), %

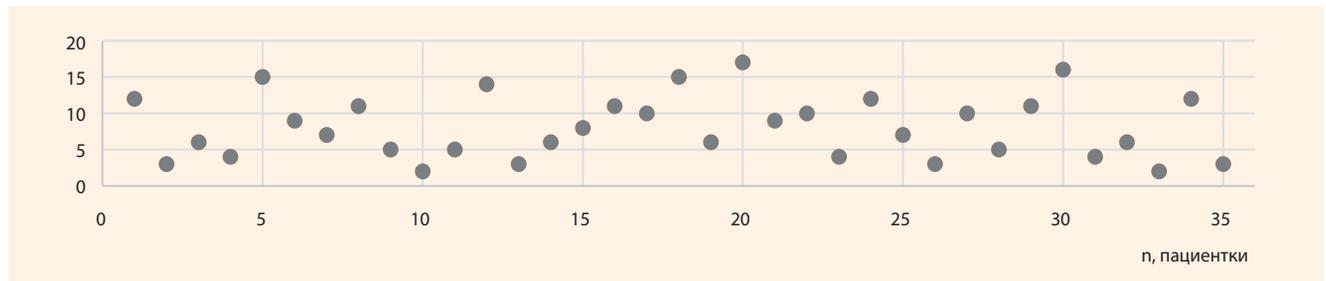


В структуре гинекологической патологии у всех пациенток был выявлен хронический эндометрит, который и явился основной причиной нарушения рецептивности эндометрия. Средняя продолжительность бесплодия составила $3,1 \pm 0,4$ года. Более половины пациенток (19/36 – 52,8%) в анамнезе имели две и более неудачные попытки ЭКО.

У подавляющего большинства женщин исследуемой группы зарегистрированы жалобы на бели разной интенсивности (чаще всего с неприятным запахом), зуд, жжение в области вульвы, диспареунию (рис. 1). Объективное исследование (влагалищное исследование в зеркалах) у всех женщин выявило воспалительные изменения слизистых влагалища и вульвы, цервицит (15/36 – 41,6% пациенток). Средняя pH вагинального секрета составляла $6,5 \pm 1,4$.

Микроскопическая оценка вагинального микробиома выявила нарушения, характерные для смешанного вагинального дисбиоза, – «ключевые клетки» были обнаружены у 32 из 36 пациенток (86,1%), мицелий и клетки дрож-

- **Рисунок 2.** Количество лейкоцитов в вагинальных мазках (36 пациенток)
- **Figure 2.** Number of white blood cells in vaginal smears (36 patients)

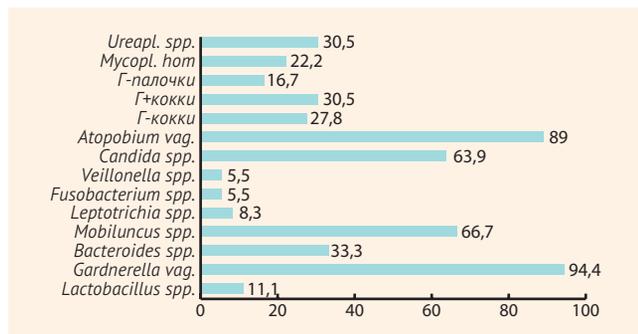


жевых грибов – у 24 из 36 (66,7%) с явным уменьшением количества *Lactobacillus spp.* Лейкоциты вагинальных мазков, соответствующие понятию нормы (4–10 в поле зрения), определялись у 11/36 (30,6%) пациенток, выше 10 – у 16/36 (44,4%), ниже 4 – у 9/36 (25,0%) (рис. 2).

Оценка признаков бактериального вагиноза (критерии Hay/Ison) выявила промежуточную (II) степень у 21/36 (58,3%) и бактериальный вагиноз (III степень) у 15/36 (41,7%) женщин.

Детекция влагалищной микрофлоры (фемофлор-16) выявила присутствие в большом титре факультативно-анаэробных бактерий: *Gardnerella vaginalis* – у 34/36 (94,4%) пациенток, *Atopobium vaginae* – у 32/36 (89,0%), *Mobiluncus spp.* – у 24/36 (66,7%), *Bacteroides spp.* – у 12/36 (33,3%) и кокковой микрофлоры в сумме у 21/36 (58,3%) (рис. 3). *Mycoplasma hominis* в титре больше 10^4 ГЭ/мл выявлена у 8/36 (22,2%), *Ureaplasma parvum* – у 11/36 (30,5%) женщин исследуемой группы.

- **Рисунок 3.** Морфотипы вагинальной микробиоты (36 пациенток)
- **Figure 3.** Morphotype of vaginal microbiota (36 patients)



Оценка имплантационного потенциала эндометрия проводилась после его пайпель-биопсии на 3-й и 7-й дни естественного менструального цикла (морфологическое и иммуногистохимическое исследование с определением маркеров рецептивности). Определено наличие секреторной трансформации у всех женщин, включенных в исследование. Наиболее часто (17/36 – 47,2% женщин) определялась поздняя стадия фазы секреции (табл.). При морфологическом исследовании пиноподий в поверхностном эпителии эндометрия преобладали биоптаты с низким их количеством (<20%) – 28/36 (77,8%) пациенток (табл.).

- **Таблица.** Морфология эндометрия (фаза секреции) и биоптаты со зрелыми пиноподиями (36 пациенток)
- **Table.** Endometrial morphology (phase of secretion) and number of biopsies with mature pinopodii (n = 36)

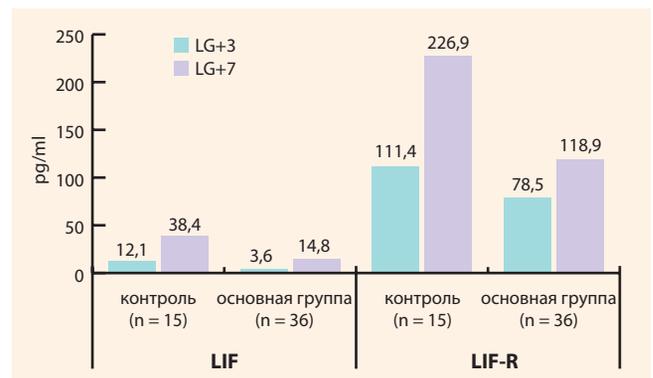
стадия фазы секреции	п	%	количество пиноподий	п	%
ранняя	8	22,3	2	28	77,8
средняя	11	30,5	3	7	19,4
поздняя	17	47,2	≥4	1	2,8

При исследовании концентрации LIF и LIF-R в цервикальной слизи выявлено существенное, по сравнению с контролем (15 здоровых женщин, у которых на 3-й и 7-й день после пика ЛГ производился забор цервикальной слизи), достоверное ($p < 0,001$) снижение как LIF и в 3-й, и в 7-й день после пика ЛГ – $3,6 \pm 0,7$ и $14,8 \pm 2,7$ pg/ml, так и LIF-R – $78,5 \pm 4,2$ и $118,9 \pm 9,3$ pg/ml, т.е. экспрессия в период «окна имплантации» (ЛГ+7) классических маркеров рецептивности при хроническом эндометрите имела тенденцию к падению, что свидетельствует о выраженных нарушениях рецептивности эндометрия со снижением его имплантационных свойств (рис. 4).

В течение проводимой терапии 2 женщины не явились на контрольное обследование, таким образом, в окончательном исследовании осталось 34 пациентки.

Клиническая эффективность. На 7-й день после окончания терапии зарегистрировано значимое снижение симптомов вагинального дисбиоза – вагинальные выде-

- **Рисунок 4.** Экспрессия LIF и LIF-R в цервикальной слизи
- **Figure 4.** LIF and LIF-R concentration in cervical mucus



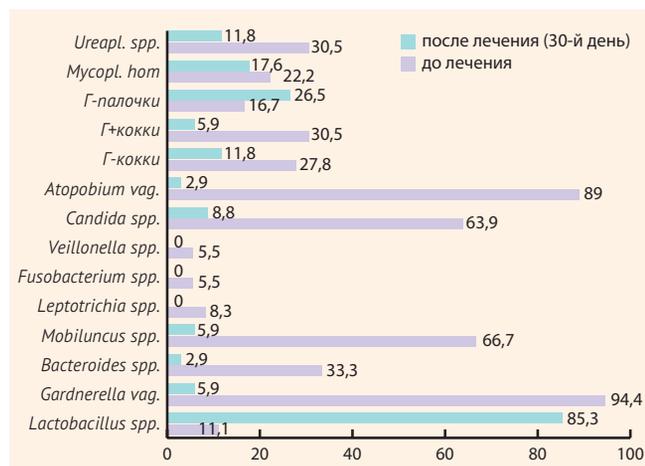
ления с неприятным запахом исчезли у 32 (94,1%) пациенток, зуд и жжение в области наружных половых органов остались лишь у одной – 2,9% женщин. Через месяц после окончания лечения клинической симптоматики не было выявлено ни у одной пациентки. pH вагинального секрета после деконтаминационной терапии уменьшилась с 6,5 до 4,2. Бактериоскопическая оценка вагинального дисбиоза (критерии Hay/Ison) на 7-й день после окончания терапии показала 1-ю степень (норма) у 31/34 (91,2%) пациенток, 2-я степень (промежуточная) определена у 2/34 (5,9%) пациенток, 3-я степень вагинального дисбиоза не зарегистрирована ни у одной из женщин, получавших Нео-Пенотран® Форте. Через месяц оценка по критериям Hay/Ison показала аналогичные данные.

Микробиологическая эффективность. Оценка микробиологической эффективности терапии вагинальных дисбиозов (фемофлор-16) также показала значимое повышение концентрации лактобактерий – нормальные концентрации лактофлоры зарегистрированы у 29/34 (85,3%) пациенток.

Снижение количества *Gardnerella vaginalis* у 2/34 (5,9%) и *Atopobium vaginae* у 1/34 (2,9%), уменьшение количества грибов рода *Candida spp.* отсутствовали у 31/34 (91,2%)

● **Рисунок 5.** Вагинальная микробиота после лечения (34 пациентки)

● **Figure 5.** Vaginal microbiota after treatment (34 patients)



Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Написание текста – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Редактирование – **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Сбор и обработка материала – **Рубинина Э.Р.**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Булгакова В.П.**, врач акушер-гинеколог центра репродукции и генетики ООО «Клиника Екатерининская», аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Горринг Х.И.**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Воронов В.А.**, студент 6-го курса лечебного факультета.

Статистическая обработка данных – **Булгакова В.П.**, врач акушер-гинеколог центра репродукции и генетики ООО «Клиника Екатерининская», аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Contribution of authors

Research concept and design – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor.

Writing of the text – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor.

Edited by – **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor.

Material gathering and processing – **Rubina E.R.**, Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Bulgakova V.P.**, obstetrician-gynecologist of the Center of Reproduction and Genetics LLC "Clinic Ekaterinskaya", Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Gorring H.I.**, Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Voronov V.A.**, sixth-year student of the Faculty of Medicine.

Statistical processing of data – **Bulgakova V.P.**, obstetrician-gynecologist of the Center of Reproduction and Genetics LLC "Clinic Ekaterinskaya", Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

пациенток. Отмечено снижение количества грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (рис. 5).

На фоне деконтаминационной терапии (Нео-Пенотран® Форте) и предимплантационной подготовки микронизированными прогестеронами (Крайнон) уровни LIF и LIF-R в «окно имплантации» (ЛГ+7) увеличивались до $33,1 \pm 2,4$ и $219,9 \pm 8,4$ pg/ml соответственно и достигли практически значений контроля ($p < 0,005$).

Биохимическая беременность состоялась у 7/34 (17,6%) женщин. Имплантация и клиническая беременность была констатирована у 11/34 (32,3%) пациенток.

Комплаентность. Все пациентки, включенные в данный клинический протокол, выполняли соответствующие рекомендации по деконтаминационной терапии с предимплантационной подготовкой. Местные побочные реакции в виде зуда, жжения и дискомфорта в области половых органов отмечены у 2/34 (5,9%) женщин, но этот эффект обе пациентки определили как умеренный, что позволило им продолжить терапию. Системных побочных эффектов не зарегистрировано. Оценке комплаентности лекарственных препаратов, включенных в исследование, по шкале Мориски – Грина, равной 4 баллам, соответствовали 31/34 (91,2%) пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт комплексной местной терапии женщин с диагнозом «Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза» с использованием препарата, содержащего метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран® Форте), показал следующее: клиническое улучшение отметили 94,1% больных, нормализация лактофлоры установлена у 85,3% женщин, уменьшение порогового количества условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida* выявлено у 91,2% пациенток. Нормализация вагинальной pH, первая степень оценки бактериального мазка по критериям Hay/Ison наблюдались у 92,6% женщин.

Поступила / Received / 02.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2020
Принята в печать / Accepted 03.03.2020

- Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018;1(2):174–177. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
- Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *Медицинский Совет*. 2015;(11):80–83. doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-80-83.
- Вдовиченко Ю.П., Голчук Е.Н. Бактериальный вагиноз – монотерапия комбинированными препаратами. *Здоровье женщины*. 2016;(1):132–136. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26678170>.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *PMЖ*. 2018;(2):48–53. Режим доступа: http://wchjournal.com/en/articles/ginekologiya/Sovremennye_podhody_kverifikacii_diagnoza_bakterialnogo_vaginoza_itaktike_vedeniya/#ixzz6GYVpjZsM.
- Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):67–75. doi: 10.17116/repro20182406167.
- Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):40–47. doi: 10.18565/aig.2018.9.55-60.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):26–32. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
- Провоторова Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(2):32–38. doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
- Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015;(6):283–287. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/86/16389>.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения. *Доктор.Ру*. 2018;6(150):30–33. doi: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33.
- Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):82–87. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
- Ravel J., Brotman R., Gajer P., Ma B., Nandy M., Fadrosh D.W. et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2013;1(1):29. doi: 10.1186/2049-2618-1-29.
- Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(2):24–31. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
- Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151–170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
- Macklaim J., Fernandes A., Di Bella J. et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):12. doi: 10.1186/2049-2618-1-12.
- Macklaim J., Gloor G., Anukam K., Cribby S., Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4688–4695. doi: 10.1073/pnas.1000086107.
- Donnarumma G., Molinaro A., Cimini D. et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol*. 2014;14:137. doi: 10.1186/1471-2180-14-137.
- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

References

- Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
- Murashko M.P., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(11):80–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-80-83.
- Vdovychenko Yu.P., Gopchuk E.N. Bacterial vaginosis – compliant therapy with the combined preparations. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of woman*. 2016;(1):132–136. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26678170>.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. *RMZH = RMJ*. 2018;(2):48–53. (In Russ.) Available at: http://wchjournal.com/en/articles/ginekologiya/Sovremennye_podhody_kverifikacii_diagnoza_bakterialnogo_vaginoza_itaktike_vedeniya/#ixzz6GYVpjZsM.
- Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):67–75. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182406167.
- Bebneva T.N., Dikke G.B. Recurrent vaginal biocenotic disorders associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):40–47. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.9.55-60.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubina E.R. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;(1):26–32. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
- Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(2):32–38. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
- Minayev N.N., Provotorova T.V. Remote results of the drug neo-penotran forte for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2015;(6):283–287. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/86/16389>.
- Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Kotelnikova A. V. The Effectiveness of Treatment for Bacterial Vaginosis and Concomitant Cervicitis. *Doctor.Ru*. 2018;6(150):30–33. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33
- Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):82–87. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
- Ravel J., Brotman R., Gajer P., Ma B., Nandy M., Fadrosh D.W. et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2013;1(1):29. doi: 10.1186/2049-2618-1-29.
- Mikheeva Y.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. A Modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):24–31. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
- Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151–170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
- Macklaim J., Fernandes A., Di Bella J. et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):12. doi: 10.1186/2049-2618-1-12.
- Macklaim J., Gloor G., Anukam K., Cribby S., Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4688–4695. doi: 10.1073/pnas.1000086107.
- Donnarumma G., Molinaro A., Cimini D. et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol*. 2014;14:137. doi: 10.1186/1471-2180-14-137.
- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: bio2302@gmail.com

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: luzum69@mail.ru

Булгакова Вера Павловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Рубина Эдита Рубеновна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Горринг Хава Израиловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Воронов Валерий Александрович, студент 6-го курса лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: 43434340@mail.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0001-8576-1359; e-mail: bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-8388-8644

Edita R. Rubinina, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-7599-2257

Hava I. Gorrinng, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-4039-5700

Valery A. Voronov, sixth-year student of the Faculty of Medicine, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: 43434340@mail.ru