



## Бактериальный вагиноз

24 октября 2018 г. состоялся междисциплинарный телемост Межрегионального общества теледерматологии, посвященный проблеме бактериального вагиноза. С докладом на эту тему выступил профессор А.Л. Тихомиров.



Тихомиров Александр Леонидович — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, д. м. н., профессор.

**Б**актериальный вагиноз (БВ) является полимикробным заболеванием, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микрофлоры (протективных лактобацилл) микроаэрофильными (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробными (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Atopobium vaginae* и др.) микроорганизмами [1]. Существует общепринятое мнение, что при БВ отсутствует воспалительная лейкоцитарная реакция.

По данным мировой статистики, БВ занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Распространенность его в популяции колеблется от 12% до 80% и зависит от контингента обследованных женщин [1]. БВ выявляется у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями, у 37–40% беременных, у 25% девочек-подростков. Но определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что примерно у 50% женщин это состояние протекает бессимптомно. В то же время в амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–19% пациенток, среди беременных — у 10–40%, у 24–40% женщин с ИППП и у 35% с ВЗОМТ.

БВ не является ИППП и не представляет опасности для жизни, однако становится фактором риска осложнений беременности, а также причиной развития ВЗОМТ [2].

Важными компонентами влагалищной индигенной (резидентной, облигатной, преобладающей в биотопе) микрофлоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовоксильные бактерии, которых в этом биотопе должно быть не менее 95%, для того чтобы защита влагалища была эффективной. Эволюция влагалищного биотопа обусловила выработку адаптационных механизмов, позволяющих этим индигенным микроорганизмам активно развиваться во влагалищной среде, адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзитной условно-патогенной и патогенной микрофлорой.

Первое место среди индигенной флоры занимают лактобациллы. Наиболее часто выделяют *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Доминирующим видом является *L. crispatus* — они обнаруживаются у 72% женщин с нормоценозом. Лактобациллы способны:

- активно размножаться во влагалищной среде;
- адгезировать на поверхности эпителиоцитов, не оставляя места инфекционным агентам;

- ферментировать гликоген с накоплением органических кислот;
- синтезировать перекись водорода, а это практически единственный бактерицидный фактор, который может вырабатываться в организме человека;
- продуцировать лизоцим, бактериоцины;
- стимулировать местный иммунитет.

Лактобациллы наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными и патогенными микроорганизмами [3].

Бифидобактерии — второй основной компонент индигенной флоры. Наиболее часто встречаются пять видов: *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Они способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, таким образом создавая для себя оптимальную среду pH; адгезировать на поверхности эпителия, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл и других условно-патогенных микроорганизмов. У здоровых небеременных женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 10<sup>7</sup> КОЕ/мл). Во время беременности (особенно в предродовый период) титр их резко возрастает, что является мощным фактором защиты организма новорожденного от колонизации патогенными микроорганизмами при прохождении через родовые пути [4].

Третий вид индигенной флоры — пропионовоксильные бактерии. Это грамположительные аспорогенные полиморфные мелкие палочки, которые прекрасно конкурируют за питательные вещества с анаэробами. Они отличаются строгим анаэробизмом, активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, подавляют рост условно-патогенных бактерий. Обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными и иммуностимулирующими свойствами.

В целом, нормоценоз во влагалище характеризуется динамическим взаимоотношением между *Lactobacillus acidophilus* (производит перекись водорода, которая оказывает токсическое воздействие на патогенные микроорганизмы и поддерживает pH влагалища) и другой эндогенной флорой. Он зависит от уровней эстрогенов в плазме крови; количества гликогена в эпителии, т. к. из него продуцируется кислая среда; pH; продуктов метаболизма эндогенной флоры и патогенных микроорганизмов.

Подводя итог, можно сказать, что определяющими являются два основных фактора защиты — кислая среда (рН влагалища в пределах от 3,8 до 4,5) и колонизационная резистентность.

Нормальная микрофлора поддерживает среднекислую среду (рН < 4,5) и наиболее активно размножается в диапазоне рН = 4,0–5,0. У патогенной флоры оптимум рН смещен в сторону ощелачивания (6,0–8,0), быстрая гибель происходит при рН = 4,0–5,0. Следовательно, рН — важнейший фактор выживания вагинальной флоры, и регуляция вагинального рН — патогенетическое обеспечение лечения дисбиозов влагалища. В ряде случаев при БВ используется так называемая пребиотическая коррекция, в этом случае назначаемые препараты создают кислую рН-среду, обеспечивая оптимальные условия для поддержания защитной микрофлоры.

Под колонизационной резистентностью понимается совокупность механизмов, обеспечивающих способность микробиоты и макроорганизма, кооперативно взаимодействуя, защищать экосистему от патогенной микрофлоры. Микроорганизмы внутри сообществ соприкасаются друг с другом в разных плоскостях, имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Множество микроколоний и подобных им изолированных сообществ объединяются в общую структуру — биопленку [5].

Колонизационные свойства индигенной флоры зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепляясь к поверхности эпителиоцитов, на слизистой оболочке влагалища формируется биопленка, состоящая из влагалищной слизи, колоний индигенной микрофлоры и ее метаболитов. Это один из самых мощных защитных факторов, так как предупреждает адгезию, чрезмерное развитие условно-патогенных микроорганизмов.

Причинами нарушения нормальной микрофлоры могут быть эндогенные и экзогенные факторы. К эндогенным факторам относят различные гормональные изменения при половом созревании, беременности, родах, абортax; нейроэндокринные заболевания, гипотиреоз, СД; нарушения в системе местного иммунитета.

Экзогенные факторы: использование тампонов, спермидов; частые чрезмерные влагалищные души и спринцевания; смена полового партнера; применение влагалищных таблеток широкого спектра действия; терапия антибиотиками, цитостатическими, глюкокортикоидными, противовирусными препаратами.

Выделяют пять основных нозологических форм патологических вагинальных выделений: БВ, аэробный вагинит (АВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомоназный вагинит (ТВ) и смешанные вагиниты [6].

Под БВ понимают дисбиотическое состояние флоры влагалища, вызванное резким увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением концентрации лактобактерий, преимущественно продуцирующих перекись водорода. Оно затрагивает все сферы деятельности женщины, снижает качество ее жизни.

Наиболее частые осложнения БВ [7]:

- развитие хориоамнионита;
- преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод (возрастает в 2,6–3,8 раза);
- эндометрит;
- послеродовой сепсис;
- перекультит после гистерэктомии;
- персистенция скрыто протекающей вирусной инфекции;

- создание условий для колонизации мочеполовых органов возбудителями ИППП;
- трубное бесплодие (32%), ВЗОМТ (35%).

БВ может стать кофактором развития папилломавирусной инфекции.

О взаимосвязи БВ и ВЗОМТ свидетельствуют данные проведенного в 13 клинических центрах на территории США исследования PEACH среди 808 пациенток, оперированных по поводу тяжелых ВЗОМТ. При изучении материала яичников только в 40% случаев были обнаружены *Neisseria gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis*, в то время как микробная флора, ассоциированная с БВ, — в 59% случаев, *Prevotella* и *Bacteroides* spp. — в 21,9%, а грамположительные анаэробы — в 16% [7].

Дальнейшие исследования показали, что, принимая во внимание сходный профиль экспрессии генов цитокинов при БВ и вагините, традиционное представление о БВ как о невоспалительном заболевании является не совсем верным. Вагинит и БВ сопровождаются значимым увеличением уровня экспрессии мРНК генов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и снижением содержания ИЛ-12 $\alpha$  и ИЛ-18 по сравнению с контрольной группой. Вагинит также значимо повышает уровень экспрессии мРНК генов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО, ИФН- $\gamma$ , CD45.

При БВ значительно снижается количество лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, преобладает полимикробная, в основном анаэробная, микрофлора (табл. 1). Первичные возбудители БВ — анаэробные бактерии: *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Atopobium vaginae*.

В настоящее время прогрессивные исследователи выделяют 2 группы маркеров БВ [8–10]. К низкоспецифичным (определяемым и у здоровых женщин, и у больных БВ) относят *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., к высокоспецифичным (определяемым только у женщин с БВ) — *A. vaginae*, вагиноз-ассоциированные бактерии *Clostridium phylum*, *Mucinase*, *Sialidase*.

**Патогенез.** Во влагалище уменьшается количество лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, при этом происходит повышение рН влагалища (рН  $\geq$  4,5), рост анаэробных бактерий и выделение аминов (запах гниющей рыбы).

Таблица 1

### Экосистема влагалища в норме и при бактериальном вагинозе [11, 12]

Норма	Бактериальный вагиноз
<i>Lactobacilli</i> преобладают	Уменьшение содержания <i>Lactobacilli</i>
Содержание <i>Lactobacilli</i> в вагинальном секрете — менее 10 <sup>7</sup> бакт.тел/г	Содержание микроорганизмов — 10 <sup>9</sup> бакт.тел/г
Соотношение анаэробов и аэробов 2 : 1 – 5 : 1	Соотношение анаэробов к аэробам 100 : 1 – 1000 : 1
<i>Gardnerella vaginalis</i> присутствует в 5–60%	<i>Gardnerella vaginalis</i> присутствует почти всегда
<i>Mobiluncus</i> присутствует менее чем в 5% случаев	<i>Mobiluncus</i> присутствует в 50–70% случаев
<i>Mycoplasma hominis</i> присутствует в 15–30% случаев	<i>Mycoplasma hominis</i> присутствует в 60–75% случаев

Формируются так называемые «ключевые клетки» (glue cells) — эпителиальные клетки влагалища, плотно покрытые грамвариабельными палочками (у 70–80% женщин с БВ).

**Клиническая картина.** У 50% пациенток заболевание протекает бессимптомно при наличии его лабораторных признаков. Пациентки с БВ предъявляют жалобы на обильные выделения белого или серого цвета, часто с неприятным запахом (гниющей рыбы), особенно после незащищенного полового акта или во время менструации. Семенная жидкость имеет pH = 7,0, поэтому после эякуляции возрастает pH влагалища, амины переходят в свободное состояние, а являясь летучими, обуславливают этот запах. Его усиление в связи с половым актом — патогномичный признак БВ.

Выделения при прогрессировании процесса пенятся, становятся желтовато-зелеными, густыми, слегка тягучими, липкими. 25–30% женщин ощущают жжение и зуд. Возникают диспареуния, дизурия [13]. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами.

**Диагностика.** Диагноз БВ ставят на основе «золотого диагностического стандарта» — клинико-лабораторных критериев, предложенных R. Amsel [5]:

- гомогенные выделения из влагалища;
- pH вагинального отделяемого > 4,5;
- положительный результат аминотеста;
- наличие «ключевых клеток» в мазках отделяемого из влагалища, окрашенных по Граму, или в нативном препарате.

Диагноз считается подтвержденным при наличии любых 3 критериев из 4 предложенных.

Кроме скрининг-тестов, для диагностики БВ используют микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму. Чувствительность и специфичность метода близки к 100%. Дополнительными признаками БВ, помимо «ключевых клеток», считают преобладание эпителиальных клеток над лейкоцитами и обнаружение при увеличении с иммерсией менее 5 лактобацилл в поле зрения.

**Лечение.** Требования к препарату выбора для лечения БВ — этиотропность, минимальный процент рецидивов, удобство форм и комплаентность пациенток, безопасность, оптимальные фармакоэкономические показатели. Препарат выбора должен не подавлять рост лактофлоры, а способствовать нормализации микробиоценоза. Необходимо отметить такие преимущества локальной терапии, как отсутствие системного действия, минимальный риск побочных реакций, простоту и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность использования у женщин с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса: острых вульвитов, вагинитов, цервицитов или обострениях хронических процессов влагалища и шейки матки), быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое воздействие.

В США (MMVR — STD treatment Guidelines), Европе (European STD Guidelines) и России в последнее время синхронизировались подходы к лечению БВ.

- клиндамицин крем 2% — 5 г в аппликаторе (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней;
- метронидазол гель 0,75% — 5 г (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 5 дней;
- метронидазол в дозе 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Лечение направлено на восстановление нормальных физиологических условий влагалища. Предпочтение отдает метронидазолу, так как при интравагинальном использовании он не подавляет лактобактерии в организме женщины и способствует восстановлению биоценоза, в отличие от клиндамицина [14], который как антибиотик широкого спектра действия подавляет нормальную лактобациллярную микрофлору, в результате чего возникает так называемый эффект пинг-понга [15].

В 1 г вагинального геля Метрогил® содержится 10 мг действующего вещества — метронидазола. Это противомикробное и противопротозойное средство, производное 5-нитромидазола. Препарат активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *G. vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа* spp., облигатных анаэробов *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella*. Показаниями к применению являются БВ и урогенитальный трихомониаз.

Как в ходе терапии метронидазолом, так и в течение 24 часов после ее окончания необходимо избегать употребления алкоголя и содержащих его продуктов. При непереносимости перорального метронидазола его интравагинальное назначение также противопоказано.

Вагинальный гель Метрогил® сделан на водной основе и не влияет на латексную основу презервативов и диафрагм в отличие от изготовленного на масляной основе крема клиндамицина, способного повредить их структуру.

Метронидазол интравагинальный в терапевтической концентрации не подавляет рост колоний лактобактерий влагалища и обладает высокой проникающей способностью во влагалищную жидкость. Относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности однократной дозы (500 мг) влагалищных таблеток метронидазола. Он быстро (в течение 5 дней) устраняет клинические проявления и обеспечивает клиническую эффективность, достигая 90%. Благодаря низкой концентрации в сыворотке крови снижается риск побочных эффектов. И наконец, что очень важно, кислая среда вагинального геля Метрогил® способствует скорейшей нормализации экосистемы влагалища. Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что патогенные бактерии размножаются при pH, превышающем 4,5 [16–26].

По данным A. Swidsinski и соавт. (2005), наличие биопленки при БВ может иметь решающее значение в патогенезе этого заболевания. Авторы продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациенток с БВ, тогда как только у 10% женщин эта пленка отсутствовала [27].

Когда бактерии переходят в режим роста в составе биопленки, происходят значительные изменения в экспрессии десятков бактериальных генов в соответствии со стадией развития колоний [28]. Сильнодействующие антибиотики не влияют на пленки *G. vaginalis*, которые способствуют выживанию большей части патогенной микрофлоры после окончания курса лечения антибиотиками [27, 29], что приводит к развитию хронических и рецидивирующих форм заболевания.

Первые бактерии биопленки синтезируют специальные белки адгезии для построения матрицы. При закреплении они испускают сигнальные молекулы, которые «рекрутируют» новые бактерии, кроме того, происходит стимуляция деления уже закрепленных в биопленке бактерий.

*G. vaginalis* играет в этом процессе одну из ключевых ролей, т. е. обнаружение в мазке бактериальных пленок *G. vaginalis* достоверно свидетельствует о БВ. *G. vaginalis* при их колони-

## рН и выживание бактерий [16–26]

Бактерии	Описание	рН
<i>Патогенная и условно-патогенная микрофлора</i>		
<i>Peptostreptococcus</i>	При иммунном дефиците становятся патогенными, могут вызывать абсцессы печени и некроз мягких тканей	Оптимальный рН = 8–10
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Основной микроб у больных бактериальным вагинозом	Ингибируется при рН < 6,0, максимум адгезии на эпителии при рН = 5,4
<i>Clostridium sordellii</i>	Спорообразующий анаэробный грамположительный микроб, причина токсического шока после гинекологических вмешательств. Значительно увеличивает летальность пациенток	Споры <i>Clostridium sordellii</i> прорастают в узком диапазоне рН = 5,7–6,5
<i>Mobiluncus</i>	Грамположительная анаэробная бактерия, сопутствует <i>Gardnerella vaginalis</i>	Максимум адгезии на эпителии при рН = 5,4
<i>Enterobacteriaceae</i>	Основной микроорганизм кишечной флоры	рН > 6,5 поддерживает рост бактерий
<i>Mycoplasma hominis</i>	Может вызывать воспаление органов малого таза, повышение температуры после аборта	Оптимальный рН = 6,0–7,5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Часть нормальной вагинальной флоры, при иммунодефиците ассоциирована с уретритами, бесплодием, невынашиванием, мертворождением, пневмонией и менингитом	Оптимальный рН = 5,0–6,0
<i>Нормальная микрофлора</i>		
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Ферментируют сахара в молочную кислоту, тем самым контролируя болезнетворные микробы и грибки. Спермициды и контрацептивы приводят к гибели <i>Lactobacillus acidophilus</i> , тем самым увеличивая риск инфекций	Оптимальный рН = 4,4
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Ферментируют сахара в молочную кислоту	Оптимальный рН = 4,0–5,0

зации наиболее патогенны по сравнению с другими факультативно-патогенными микроорганизмами вследствие повышенной способности образовывать пленки [30].

Известен молекулярный механизм формирования бактериальных пленок при БВ. *G. vaginalis* выбрасывают сигнальные молекулы N-ацилгомосерин лактонов, которые привлекают другие микроорганизмы к построению биопленок. Аутоиндуктор 2 специфически связывается с транспортным белком типа Lsr. Белок Luxs осуществляет синтез молекул кворумной сигнализации, но есть одна особенность: оптимум рН фермента Luxs из *G. vaginalis*, как представляется, лежит в нейтральной или слабощелочной области. У бакте-

рии *G. vaginalis* отсутствует ген *ArsR*, отвечающий за приспособляемость к кислой среде, поэтому она не способна в этой среде существовать. *G. vaginalis* имеет сниженную адаптивную способность по отношению к более высокой кислотности среды [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вагинальный гель Метрогил® способствует эрадикации болезнетворных планктонных микроорганизмов, не оказывает системного действия, а аппликатор обеспечивает быстрое его попадание в очаг инфекции. Применение Метрогила сопровождается минимальным количеством побочных реакций.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.; 2016: 645–54. [Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M.; 2016: 645–54. (in Russian)]
2. Решетько О.В., Луцевич К.А. Бактериальный вагиноз при беременности: современное состояние проблемы и значение фармакотерапии. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2007; 9(4): 337–50. [Reshet'ko O.V., Lutsevich K.A. Bakterial'nyi vaginoz pri beremennosti: sovremennoe sostoyanie problemy i znachenie farmakoterapii. Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter. 2007; 9(4): 337–50. (in Russian)]
3. Неронова Н.А., Симонова Е.В., Жигалова Е.А., Бардаева Ю.М. Состояние микрофлоры урогенитального тракта у половых партнеров при хроническом мочеполювом трихомониазе (обзор литературы). Бюлл. ВШЦ СО РАМН. 2012; 3(85 ч.1): 135–40. [Neronova N.A., Simonova E.V., Zhigalova E.A., Bardaeva

- Yu.M. Sostoyanie mikroflory urogenital'nogo trakta u polovykh partnerov pri khronicheskom mochepolovom trikhomonioze (obzor literatury). Byull. VSNTs SO RAMN. 2012; 3(85 ch.1): 135–40. (in Russian)]
4. Тихомиров А.Л., Казенасhev В.В., Сарсания С.И., Тускаев К.С. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе. Мед. совет. 2017; 2: 66–8. [Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Sarsaniya S.I., Tuskaev K.S. Prebioticheskaya korrektsiya pri bakterial'nom vaginoze. Med. sovet. 2017; 2: 66–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-66-68
5. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.C., Eschenbach D., Holmes K.K. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 1983; 74(1): 14–22.
6. Sherrard J, Donders G, White D, Skov Jensen J. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int J. STD AIDS. 2011; 22(8): 421–9. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011012
7. Шаталова А.Ю. Лечение вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Современные представления и оценка эффективности. Вестн. дерматовенероло-



- зуи. 2011; 4: 46–52. [Shatalova A.Yu. Lechenie vul'vovaginitov, vyzvannykh uslovno-patogennymi mikroorganizmami. Sovremennyye predstavleniya i otsenka effektivnosti. Vestn. dermatovenerologii. 2011; 4: 46–52. (in Russian)]
8. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atorobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК человека (клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 122 с. [Plakhova K.I. Osobennosti terapii bakterial'nogo vaginoza, assotsiirovannogo s *Atopobium vaginae*, i kharakteristika vydelenii iz vlagalishcha s ispol'zovaniem DNK cheloveka (kliniko-laboratornoe issledovanie): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2007. 122 s. (in Russian)]
  9. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(18): 1899–911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802
  10. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K., Oakley B.V., Marrazzo J.M. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(10): 3270–6. DOI: 10.1128/JCM.01272-07
  11. Кравченко Е.Н., Охлопков В.А., Набока М.В., Куikliна Л.В. Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем. *Доктор.Ру.* 2017; 7(136): 15–20. [Kravchenko E.N., Okhlopkov V.A., Naboka M.V., Kuklina L.V. Vaginal'nye infektsii u beremennykh: vozmozhnosti korrektsii vaginal'nym gelem. *Doktor.Ru.* 2017; 7(136): 15–20. (in Russian)]
  12. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Мед. совет.* 2014; 17: 128–32. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz. Novye predstavleniya o mikrobnom biosotsiume i vozmozhnosti lecheniya. *Med. sovet.* 2014; 17: 128–32. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133
  13. Мальцева Л.И. Бактериальный вагиноз: наш опыт лечения препаратом «Гиналгин». *Практ. мед.* 2010; 4(43): 95–7. [Mal'tseva L.I. Bakterial'nyi vaginoz: nash opyt lecheniya preparatom "Ginalgin". *Prakt. med.* 2010; 4(43): 95–7. (in Russian)]
  14. Буданов П.В., Мусаев З.М., Асланов А.Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012; 11(2): 58–62. [Budanov P.V., Musaev Z.M., Aslanov A.G. Sovremennyye printsipy terapii bakterial'nogo vaginoza. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2012; 11(2): 58–62. (in Russian)]
  15. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В. In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату Метрогил Плюс. URL: <http://xn--c1adkmbnnp.xn--p1ai/article8.html> (дата обращения — 15.01.2019). [Savicheva A.M., Shipitsyna E.V., Spasibova E.V. In vitro chuvstvitel'nost' mikroorganizmov vlagalishcha k kombinirovannomu intravaginal'nomu antimikrobnomu preparatu Metrogil Plyus. URL: <http://xn--c1adkmbnnp.xn--p1ai/article8.html> (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]
  16. Loh J.T., Gupta S.S., Friedman D.B., Krezel A.M., Cover T.L. Analysis of protein expression regulated by the *Helicobacter pylori* ArsRS two-component signal transduction system. *J. Bacteriol.* 2010; 192(8): 2034–43. DOI: 10.1128/JB.01703-08
  17. Liu H., Liu X., Zhang J., Chen J. Acetate accumulation and shift of bacterial community during anaerobic sewage sludge fermentation by pH adjustment. *Wei Sheng Wu Xue Bao.* 2009; 49(12): 1643–9.
  18. Klebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Waltersdorff A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating lactobacilli. *J. Infect. Dis.* 1991; 164(1): 94–100.
  19. Catalanotti P., Rossano F., de Paolis P., Baroni A., Buttini G., Tufano M.A. Effects of Cetyltrimethylammonium naproxenate on the adherence of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii*, and *Lactobacillus acidophilus* to vaginal epithelial cells. *Sex Transm. Dis.* 1994; 21(6): 338–44.
  20. Ramirez N., Abel-Santos E. Requirements for germination of *Clostridium sordellii* spores in vitro. *J. Bacteriol.* 2010; 192(2): 418–25. DOI: 10.1128/JB.01226-09
  21. Peeters M., Piot P. Adhesion of *Gardnerella vaginalis* to vaginal epithelial cells: variables affecting adhesion and inhibition by metronidazole. *Genitourin. Med.* 1985; 61(6): 391–5.
  22. Stamey T.A., Kaufman M.F. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. II. A comparison of growth in normal vaginal fluid of common versus uncommon serogroups of *Escherichia coli*. *J. Urol.* 1975; 114(2): 264–7.
  23. Hanna N.F., Taylor-Robinson D., Kalodiki-Karamanoli M., Harris J.R., McFadyen I.R. The relation between vaginal pH and the microbiological status in vaginitis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985; 92(12): 1267–71.
  24. Masover G.K., Sawyer J.E., Hayflick L. Urea-hydrolyzing activity of a T-strain mycoplasma: *Ureaplasma urealyticum*. *J. Bacteriol.* 1976; 125(2): 581–7.
  25. Forsum U., Holst E., Larsson P.G., Vasquez A., Jakobsson T., Mattsby-Baltzer I. Bacterial vaginosis — a microbiological and immunological enigma. *APMIS.* 2005; 113(2): 81–90. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x
  26. Tanaka Y., Naganawa M., Sakai M., Saito S. Fundamental study of a newly developed medium on detection of *Lactobacillus*. *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi.* 2006; 17(1): 23–32.
  27. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(1): 97.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039
  28. An D., Parsek M.R. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. *Curr. Opin. Microbiol.* 2007; 10(3): 292–6. DOI: 10.1016/j.mib.2007.05.011
  29. Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W., Jefferson K.K. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 170.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.02.027
  30. Verstaelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2008; 70(3): 147–74. ■



Гель вагинальный 1%  
**Метрогил®**  
(Метронидазол)

На страже  
**репродуктивного  
здоровья**  
молодой пары!

на правах рекламы

**Гель Метрогил® вагинальный**  
(метронидазол 1%) препарат выбора для  
ведения молодых пациенток с нарушением  
микробиоценоза влагалища<sup>[1]</sup>.

**!** ЛЕЧЕНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛОМ ПАЦИЕНТОК С МАНИФЕСТНЫМ БВ ИМЕЕТ ТЕ ЖЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ЧТО И ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЛИНДАМИЦИНОМ<sup>[3]</sup>.

- ☝ Обладает **высокой проникающей способностью** во  
влагалищную жидкость.
- ☝ Относительная биодоступность вагинального геля  
**в 2 раза выше биодоступности одноразовой дозы**  
**(500 мг) влагалищных таблеток метронидазола**<sup>[2]</sup>.



Регистрационное удостоверение: РУ ПН011666/04

[1] По материалам лекции проф. Тихомирова А.Л. «Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза». Москва, 2018

[2] Инструкция по медицинскому применению препарата

[3] In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату Метрогил Плюс, Савичева А.М., Шилищина Е.В., Спасибова Е.В. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»



ООО «ЮНИК ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРИЗ»

127994, Москва, ул. Тверская, д. 18, корп. 1, каб. 609, тел.: 8 (495) 642-82-34, 8 (495) 642-82-35