

УДК: 618.15

DOI: 10.37800/RM.2.2022.45-54

## РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В СОХРАНЕНИИ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ 2)

И.В. Бахарева<sup>1</sup><sup>1</sup>Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** Вагинальная микробиота играет важную роль в защите организма-хозяина от различных гинекологических инфекционных и неинфекционных заболеваний. Появление новых молекулярно-генетических методов диагностики и развитие компьютерных технологий значительно расширяет наши представления о вагинальном микробиоме, а актуальная классификация типов микробных сообществ открывает новые перспективы в диагностике и лечении заболеваний женской половой сферы.

**Цель исследования** – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

**Методы:** Для обзора (части 1 и 2) был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры из рецензируемых изданий, индексируемых в PubMed. Первая часть обзора опубликована в журнале «Репродуктивная медицина» №1 за 2022 год.

**Результаты:** Во второй части обзора литературы рассмотрены заболевания, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ). Частота излечения БВ, как наиболее распространенного варианта вагинального дисбиоза, составляет от 50% до 80% после лечения препаратами метронидазола, а рецидивы являются частым явлением, что диктует необходимость выявления факторов риска и поиска более эффективных методов лечения. Особое внимание уделяется потенциальному влиянию на состав вагинальной микробиоты диеты, пробиотиков, контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В статье рассмотрены терапевтические стратегии, включающие применение пробиотиков для поддержания или восстановления здорового микробиома.

**Заключение:** Назначение пробиотиков для восстановления функционально полноценного вагинального микробиома требует их регулирования как лекарственных средств, а не как продуктов питания или биодобавок. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на таких аспектах, как поиск различных эффективных комбинаций штаммов пробиотических видов в восстановлении вагинальной микробиоты, консенсус в отношении продолжительности лечения пробиотиками и количества колониеобразующих единиц, оценка эффективности совместного применения антибиотиков и пробиотиков.

**Ключевые слова:** микробиом, вагинальная микробиота, типы микробных сообществ (community state type, CST), вагинальный дисбиоз, бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз, пробиотики, менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

**Введение:** В данной части обзора литературы рассмотрены заболевания, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ). БВ является наиболее частой причиной выделений из влагалища и ассоциирован с такими неблагоприятными последствиями, как повышенный риск развития преждевременных родов, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), а также заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [1, 2].

**Цель исследования** – анализ современных данных о состоянии вагинальной микробиоты, типах микробных сообществ и их влиянии на женское репродуктивное здоровье.

**Материалы и методы:** Для обзора был проведен поиск научной литературы за последние 10 лет в PubMed по следующим ключевым словам: «вагинальный микробиом», «вагинальная микробиота», «вагинальный дисбиоз», «бактериальный вагиноз», «бактериальный вагиноз и возраст», «бактериальный вагиноз и этническая принадлежность», «бактериальный вагиноз и стресс», «бактериальный вагиноз и воспалительные заболевания органов малого таза», «бактериальный вагиноз, беременность, преждевременные роды», «пробиотики и вагинальная микробиота», «менопаузальная гормональная терапия и вагинальная микробиота». В статью включены оригинальные статьи и обзоры преимущественно на английском языке из рецензируемых изданий, индексируемых в PubMed.

Исследование было проведено с соблюдением применимых этических принципов.

### Результаты:

#### 3. Заболевания, ассоциированные с БВ Бактериальный вагиноз и ИППП

Бактериальный вагиноз связан с повышенным риском инфицирования гонореей, хламидиозом, трихомониазом [1, 3]. При использовании молекулярных методов секвенирования было показано, что тип микробного сообщества CST-IV в значительной степени ассоциирован с обнаружением *Trichomonas vaginalis* [4]. *T. vaginalis* и БВ являются независимыми факторами риска инфицирования ВИЧ-1 [5]. Микробиом, в котором преобладает *L. crispatus*, ассоциирован с повышенным уровнем D-молочной кислоты в цервикальных выделениях, что подавляет репликацию ВИЧ-1. В недавнем исследовании была показана связь между отдельными бактериальными таксонами во влагалище, ассоциированными с ВИЧ-1, и провоспалительными цитокинами – фактором некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкином (ИЛ-1 $\beta$ ), то есть ряд

бактериальных таксонов может играть важную роль в индукции воспаления и увеличивать риск заражения ВИЧ [6].

Согласно данным метаанализа, частота БВ на 60% выше у женщин с ВПГ-2 по сравнению с серонегативными пациентками [7]. В недавнем исследовании на большой когорте ( $n = 2750$ ) пациенток Южной Африки было также показано, что у женщин с ВПГ-2 выше риск возникновения БВ (ОР 1,17, 95% ДИ 1,0–1,27,  $p \leq 0,001$ ), дополнительными факторами риска являлись молодой возраст и сексуальные отношения с разными партнерами [8].

В ряде исследований показана взаимосвязь между нарушением вагинального микробиома и вирусом папилломы человека (ВПЧ, агент рака шейки матки). Степень тяжести интраэпителиальной дисплазии в значительной степени ассоциирована с увеличением микробного разнообразия во влагалище, независимо от ВПЧ-статуса, а выявление типа микробного сообщества CST IV-B коррелирует с положительным ВПЧ-статусом [9]. В ретроспективном исследовании, проведенном в 2012–2017 гг. у 7081 пациенток с ВПЧ, авторы обнаружили, что существует значимая связь между БВ, положительным ВПЧ-статусом и цервикальной дисплазией, при этом у пациенток с БВ и отрицательным статусом ВПЧ было выявлено больше случаев интраэпителиального поражения шейки матки, чем у БВ-отрицательных пациенток с ВПЧ [10].

#### Бактериальный вагиноз и ВЗОМТ

ВЗОМТ, прежде всего эндометрит и сальпингоофорит, характеризуются рецидивирующим течением и приводят к таким негативным последствиям, как бесплодие и синдром хронической тазовой боли. ВЗОМТ часто являются осложнением инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, однако к возможным возбудителям относятся также энтеробактерии, БВ-ассоциированные и респираторные патогены, включая *Mycobacterium tuberculosis*. Проспективное исследование показало, что *S. sanguinegens*, *S. amnionii*, БВ-ассоциированные бактерии-1 (BVAB1) и *A. vaginae* ассоциированы с ВЗОМТ, поэтому оптимальные схемы назначения антибактериальных препаратов должны учитывать элиминацию микробов, характерных для БВ [11].

При оценке ассоциации генетических вариантов Toll-подобных рецепторов (TLR) с конкретными БВ-ас-

социированными микробами при ВЗОМТ и бесплодии была показана ассоциация генетических полиморфизмов TLR2 в сигнальных путях организма-хозяина и *Atopobium vaginae*, что сопровождается выраженной воспалительной реакцией у женщин с ВЗОМТ [12].

#### Бактериальный вагиноз и осложнения беременности

Несмотря на многофакторную этиологию преждевременных родов (ПР), основными причинами 40% случаев ПР являются инфекция и/или воспаление, особенно при ранних преждевременных родах. В ранних исследованиях указывалось на пяти-семикратное увеличение частоты преждевременных родов при БВ, в этих случаях интравагинальное введение клиндамицина до 22 недель беременности было связано со снижением на 80% частоты выкидышей и значительным, на 40%, снижением частоты ПР [13]. При проведении молекулярных исследований также была выявлена ассоциация между составом микробиоты при беременности и преждевременными родами. *L. iners* был преобладающим штаммом лактобактерий у 67% пациенток с ранними преждевременными родами, по сравнению с пациентками с поздними преждевременными родами (31%) и своевременными родами (29%); основным штаммом при своевременных родах был *L. crispatus* [14]. В исследовании R. Romero и соавт. ни у одной женщины, родившей в срок, не было выявлено микробного сообщества CST IV-B [15].

Недавнее масштабное американское исследование вагинального микробиома при преждевременных родах, опубликованное в 2019 году, показало, что у пациенток с преждевременными родами наблюдались значительно более низкие вагинальные уровни *Lactobacillus crispatus* и высокие уровни БВ-ассоциированных микроорганизмов (BVAB1), *Sneathia amnii*, *Saccharibacteria TM7-H1*, видов *Prevotella* и девяти дополнительных таксонов (рисунки 1, 2). Уровень таксонов, ассоциированных с преждевременными родами, коррелировал с содержанием провоспалительных цитокинов в цервикаловгинальных выделениях [16].

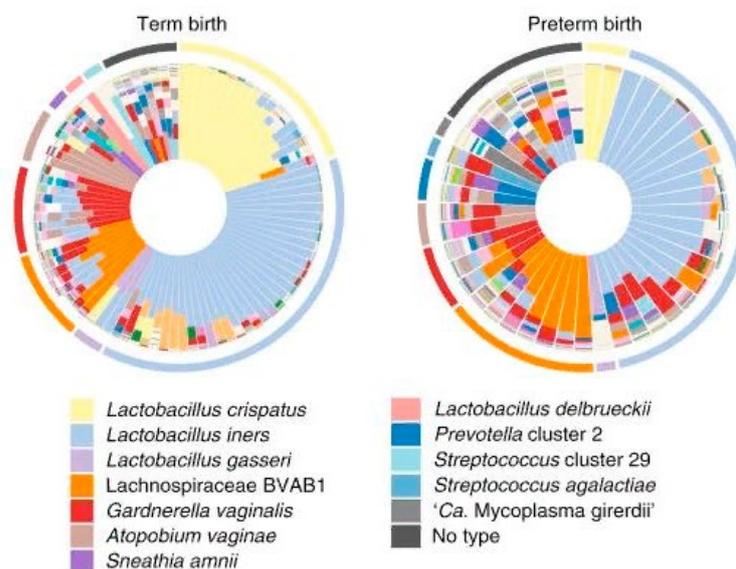


Рисунок 1 – Особенности вагинального микробиома при своевременных (term) и преждевременных (preterm) родах [16]

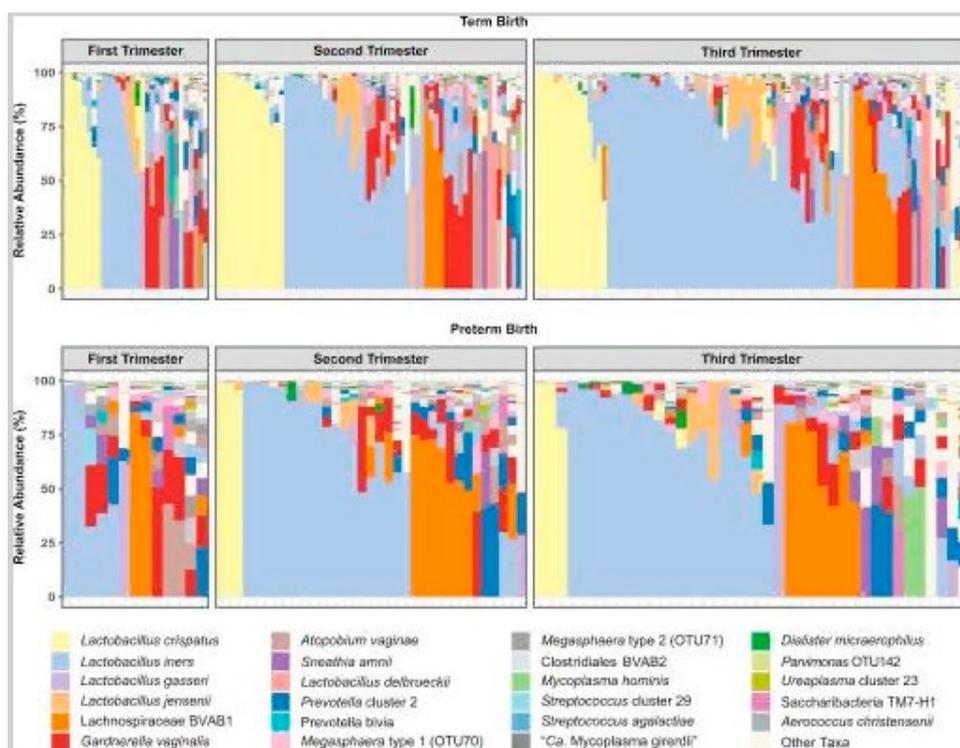


Рисунок 2 – Особенности вагинального микробиома в 1, 2 и 3 триместрах беременности при своевременных (term) и преждевременных (preterm) родах [16]

Аналогичное европейское исследование вагинального микробиома при преждевременных родах показало видовое разнообразие и преобладание микроорганизмов, ассоциированных с БВ (*Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*) при ранних преждевременных родах и доминирование благоприятных *Lactobacillus crispatus* при своевременных родах (рисунок 3) [17].

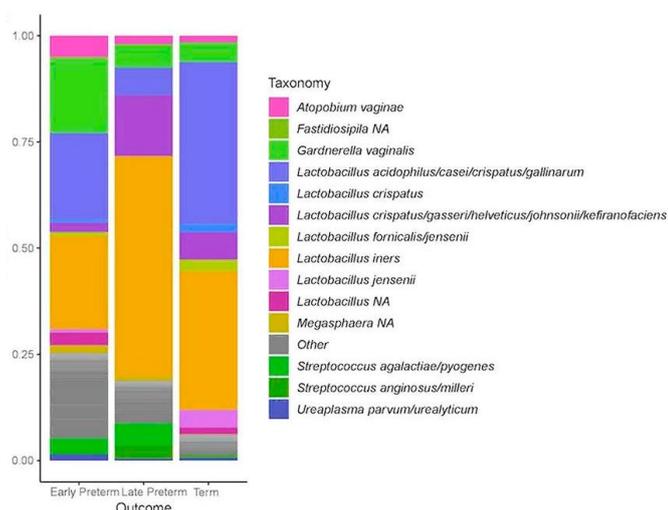


Рисунок 3 – Особенности вагинального микробиома при ранних, поздних преждевременных и своевременных родах [17]

#### 4. Влияние диеты, пробиотиков, контрацептивов и МГТ на вагинальный гомеостаз

##### Факторы питания

Исследования кишечного микробиома показали значительное влияние диеты на состав и функцию всех бактериальных сообществ, что, по-видимому, оказывает влияние на здоровье человека и некоторые заболевания, например ожирение, воспалительные заболевания кишечника и рак. Кроме того, все чаще признаются провоспалительные эффекты измененной кишечной микробиоты. Кишечник является экстравагинальным резервуаром для лактобацилл и бактерий, ассоциированных с БВ [3].

При изучении влияния факторов питания исследователи показали, что увеличение потребления насыщенных жиров и высокая гликемическая нагрузка способствуют развитию БВ, а потребление фолиевой кислоты, витаминов А, С,

Е  $\beta$ -каротина и кальция снижает его риск. Латентный дефицит железа во время беременности связан с повышенным риском БВ [3].

В недавнем исследовании было показано, что низкий уровень витамина D может способствовать продукции провоспалительных цитокинов, риску инфицирования во время беременности и развитию БВ. Авторы доказали обратную связь между уровнем витамина D и провоспалительными цитокинами (ИЛ-6 + ФНО- $\alpha$ ) у беременной и между витамином D и ИЛ-6 + гепсидином у новорожденного, что диктует необходимость тщательной коррекции статуса витамина D у беременных [18].

#### Влияние пробиотиков

Для полимикробного синдрома БВ, связанного с уменьшением количества лактобацилл и значительным увеличением количества многочисленных видов анаэробных бактерий (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* и др.), характерно существование многовидовых вагинальных биопленок, в которых *G. vaginalis* является преобладающим видом. Стандарт лечения БВ – антибиотикотерапия на основе метронидазола или клиндамицина – не может полностью уничтожить вагинальные биопленки, что объясняет высокую частоту рецидивов БВ. Частота излечения БВ после лечения препаратами метронидазола составляет от 50% до 80% [3]. Кроме того, длительная или нерациональная антибактериальная терапия может нанести вред здоровой вагинальной микрофлоре. В России за основу принимается двухэтапный способ лечения БВ, разработанный и внедренный в клиническую практику с 1987 г.: 1-й этап — эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной биохимической среды вагинального биотопа с достижением уровня pH <4,5; 2-й этап — восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков [1].

Таблица 4.1 – Возможные схемы лечения БВ [1]

Источник	Рекомендуемые схемы	Альтернативные схемы
Центр по контролю за заболеваниями (CDC), США	Метронидазол по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней или Метронидазол 0,75% гель один полный аппликатор (5 г) per vaginam однократно в течение 5 дней или Клиндамицин 2% вагинальный крем один полный аппликатор (5 г) однократно на ночь в течение 7 дней	Тинидазол 2 г per os 1 раз в день в течение 2 дней или Тинидазол 1 г per os 1 раз в день в течение 5 дней или Клиндамицин 300 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней или Клиндамицин овули 100 мг вагинально 1 раз на ночь в течение 3 дней
1-й этап	Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	Орнидазол 500 мг + Неомидин 65000 МЕ + Эконазол 100 мг + Преднизолон 3 мг (комбинированный препарат) per vaginam по 1 вагинальной таблетке в течение 6-9 дней
2-й этап	Лактобактерии ( <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Ler-35</i> ) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней	Лактобактерии ацидофильные ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> ) per vaginam по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5-10 дней

Терапевтические стратегии, включающие применение пребиотиков и/или пробиотиков, являются предметом многочисленных исследований как у небеременных, так и у беременных пациенток [19-25]. Метаанализ 2019 года включает десять слепых РКИ (2321 пациенток), сравнивающих лечение с использованием пробиотиков и плацебо-контроля у пациенток с БВ, с последующим наблюдением не менее одного месяца. По сравнению с плацебо терапия пробиотиками привела к положительному результату как по показателю клинического излечения на 30-й день (относительный риск, ОР = 2,57; 95% ДИ: от 1,96 до 3,37), так и по шкале Ньюджента (различие среднего балла, MD = -2,71; 95% ДИ: от -3,41 до -2,00). Положительный эффект несколько уменьшился, но оставался значительным через восемь недель. Авторы сделали вывод, что применение пробиотиков безопасно и обладает длительным положительным влиянием на лечение БВ [21].

В 2019 году было проведено клиническое исследование трансплантации вагинальной микрофлоры у пяти пациенток с рецидивирующим БВ, четыре из них достигли длительной ремиссии с сохранением вагинальной микрофлоры с преобладанием *Lactobacillus spp.* [19]. Таким образом, вмешательство в вагинальную микрофлору является важным и многообещающим этапом при лечении пациенток с БВ и другими гинекологическими заболеваниями.

Механизмы, в которых могут участвовать пробиотики при беременности, включают увеличение уровня противовоспалительных цитокинов и снижение pH влагалища, то есть влагалищная среда становится оптимальной для роста здоровых бактерий, что является одним из механизмов профилактики преждевременных родов [22]. Кроме того, во время беременности пробиотики могут влиять на материнский метаболизм за счет изменения микробного состава и функции кишечника, а также повышать чувствительность к инсулину, предотвращая развитие гестационного сахар-

ного диабета. Однако данные по эффективности применения пробиотиков при беременности противоречивы. Так, A. Jarde и соавт. [23] в систематическом обзоре и метаанализе оценили риск преждевременных родов до 34 недель беременности (пять исследований, 1017 пациенток) и до 37 недель (11 исследований, 2484 пациенток), а также других гестационных осложнений у беременных, получающих пробиотики. Согласно полученным результатам, применение пробиотиков во время беременности не изменило риск преждевременных родов до 34 и до 37 недель беременности. Кроме того, не отмечено защитного эффекта пробиотиков в отношении гестационного диабета, преждевременного разрыва плодных оболочек, частоты рождения крупных или маловесных плодов.

В недавнем проспективном исследовании Nordqvist и соавт. [24] оценили возможную взаимосвязь между потреблением молока с пробиотиками и развитием таких акушерских синдромов, как преждевременные роды и преэклампсия. Воспалительный ответ матери является общим фоном для этих двух патологических состояний, и потенциальный противовоспалительный эффект пробиотиков является критерием их выбора. Исследование показало, что потребление молока с пробиотиками на ранних сроках беременности ассоциировано со снижением риска преждевременных родов, а на поздних сроках беременности – со снижением риска преэклампсии.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PiP Study (Probiotics in Pregnancy Study) было доказано значение пробиотиков при беременности для улучшения материнского и детского здоровья. При назначении пробиотиков авторы отмечают более высокую частоту излечения БВ (88% против 40% в группе плацебо), снижение частоты носительства стрептококка группы В с 22 до 11%, снижение риска гестационного сахарного диабета на 63%, уровня послеродовой депрессии и тревоги на 26%, а также снижение частоты атопического дерматита у младенцев с 22,9 до 12,8% [25].

#### *Влияние контрацептивов*

Противозачаточные средства широко используются женщинами во всем мире, и поэтому оценка их влияния на вагинальную микробиоту имеет большое значение. В метаанализе, включающем 55 исследований, было показано, что использование гормональных контрацептивов (кроме внутриматочных систем (ВМС) связано со значительным снижением вероятности как первичных эпизодов, так и рецидивов БВ (ОР = 0,78, 95%ДИ: 0,74–0,82) [26]. Аналогичные результаты положительного влияния комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на вагинальный микробиом были представлены в недавнем итальянском исследовании, сравнивающем различные методы контрацепции [27].

В рандомизированном исследовании C.S. Bradshaw и соавт. [28] было показано, что для снижения частоты рецидивов БВ эффективно как использование контрацептивов, содержащих эстрогены (ОР = 0,62, 95%ДИ: 0,70–0,95), так и постоянное использование презервативов, тогда как при эпизодическом их использовании частота рецидивов БВ возрастала (ОР = 1,9, 95%ДИ: 1,0–3,3). Однако более раннее исследование доказало, что у БВ-отри-

цательных женщин постоянное применение презервативов ассоциировано со снижением риска бактериального вагиноза через 6 месяцев (ОР = 0,62, 95% ДИ: 0,30–0,94), тогда как у БВ-положительных пациенток применение презервативов в течение 6 месяцев не приводит к снижению частоты рецидивов БВ (ОР = 0,99; 95% ДИ: 0,85–1, 13). Эти данные позволили авторам сделать вывод, что мужские презервативы защищают от возникновения БВ, но не от его рецидивов [29]. Согласно результатам рандомизированного исследования C.R. Cohen и соавторов [30], дополнительное применение влагалищной диафрагмы и геля-лубриканта с мужскими презервативами не дает преимуществ в снижении частоты БВ по сравнению с использованием только мужских презервативов.

Анализ опубликованных данных по использованию гормонального противозачаточного кольца на вагинальную микробиоту показал, что вагинальное кольцо не оказывает клинически значимого влияния на микрофлору влагалища и/или возникновение вагинальных инфекций [31]. Исследования влияния медроксипрогестерона ацетата (Депо-Провера) на вагинальную микробиоту, выполненные на небольших выборках, выявили снижение уровня колонизации влагалища перекись-продуцирующими лактобациллами, однако в течение 6 месяцев наблюдения не было отмечено увеличения частоты БВ [31].

В исследовании T. Madden и соавт. [32] было показано, что у пациенток с ЛНГ- и медьсодержащими ВМС частота бактериального вагиноза выше, чем у женщин, применяющих КОК, вагинальное кольцо или пластырь (ОР = 1,28, 95% ДИ: 0,53–3,06). Однако авторы отметили, что пациентки с ВМС чаще сообщали об эпизодах аномальных маточных кровотечений и редком использовании презервативов, что ассоциировано с повышенным риском БВ; после коррекции результатов с учетом этих особенностей исследователи сделали вывод, что использование ВМС не увеличивает частоту БВ.

В исследовании влияния КОК и ВМС на вагинальную микробиоту J.P. Brooks и соавторы [33] показали, что у женщин, использующих ВМС с левоноргестрелом, микробиота была более колонизирована ВВ-ассоциированными микроорганизмами, чем у пациенток с КОК. Однако в другом исследовании подобного негативного влияния на микробиоту и роста частоты БВ при применении ЛНГ-ВМС не было выявлено [34].

В недавнем исследовании было показано, что использование гормональных контрацептивов не оказывало отрицательного влияния на вагинальную микробиоту в течение 6 месяцев, в то время как использование медьсодержащих ВМС ассоциировано с увеличением риска БВ и преобладанием в микробиоте *G. vaginalis* и *A. vaginae* [35].

#### *Влияние МГТ*

Половые гормоны, в частности эстрогены, стимулируют рост лактобацилл, способствуя накоплению гликогена в слизистой оболочке влагалища. У женщин в постменопаузе, не получающих гормонального лечения, снижается уровень свободного гликогена, что сопровождается уменьшением концентрации и разнообразия *Lactobacillus spp.*, по сравнению с пациентками, получающими гормональную терапию. В американском исследовании было

показано, что у женщин, применяющих вагинальные препараты с эстрогенами для лечения симптомов диспареунии и вульвовагинальной атрофии, отмечаются более высокие баллы по шкалам, измеряющим качество жизни и сексуальное здоровье, чем у женщин, не использующих гормональную терапию [36].

**Обсуждение:** Нарушение вагинального микробиома приводит к различным инфекционным заболеваниям, таким как БВ, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз; является фактором риска ВЗОМТ и ИППП (трихомониаза, гонореи, хламидиоза); способствует персистенции различных вирусов, включая вирус папилломы человека (ВПЧ, агент рака шейки матки), вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2) и ВИЧ [1, 4-12, 19]. Кроме того, изменения микробных сообществ ассоциированы со спонтанными и привычными выкидышами (с микробиомом БВ), преждевременными родами (с микробиомом БВ), бесплодием (с микробиомом БВ), синдромом поликистозных яичников (СПКЯ, с пониженным содержанием *L. crispatus* и повышенным содержанием микоплазм и *Prevotella*), миомой матки (с повышенным содержанием *Lactobacillus iners*), нарушениями менструального цикла (с повышенным содержанием *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia* и *Veillonella*) [13-19].

БВ является наиболее частым полимикробным невоспалительным синдромом, возникающим в результате замены нормальной микробиоты влагалища на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15 - 37% беременных, а при патологических белях – до 87% [1]. В нескольких РКИ было показано, что лечение сексуальных партнеров женщин с рецидивирующим БВ не уменьшило частоту рецидивов, хотя это может быть связано с ограничениями дизайна исследования и/или неэффективными методами лечения [3].

В настоящее время многие пациентки недооценивают значение здорового питания для поддержания нормальной микробиоты с преимущественной колонизацией лактобациллами. Диеты, обогащенные питательными веществами, такими как витамины А, С, D, Е, В-каротин и минералы (Са, Zn), положительно влияют на состояние вагинальной микробиоты и ассоциированы со снижением частоты БВ. Дефицит этих микронутриентов, высокое содержание сахаров (гликемическая нагрузка) и жиров в пище оказывают негативное влияние на вагинальный го-

меостаз и являются факторами риска БВ [3, 18]. Особый интерес вызывают исследования о применении пробиотиков как у небеременных, так и беременных пациенток [19-25].

Уровень эстрогенов оказывает выраженное влияние на тип микробного сообщества влагалища и преобладающие виды бактерий. Современные КОК, по-видимому, снижают риск БВ за счет благоприятствования микробиоте на основе лактобацилл; тогда как при использовании ВМС с левоноргестрелом или медью увеличивается количество анаэробных бактерий, ассоциированных с БВ [26-35]. Эстрогены в постменопаузе не только улучшают вагинальные симптомы, но и позволяют колонизировать влагалище лактобациллами и, следовательно, снижают риск БВ и вульвовагинального кандидоза, улучшают качество жизни пациенток [35].

**Заключение:** Недостаточная эффективность стандартной терапии бактериального вагиноза и высокая частота рецидивов диктуют необходимость поиска более эффективных методов лечения. Основная цель применения пробиотиков в акушерстве и гинекологии - восстановление функционально полноценного вагинального микробиома. Однако назначение пробиотиков при лечении конкретных заболеваний требует их регулирования как лекарственных средств, а не как продуктов питания или биодобавок. Актуальные рекомендации по пробиотикам и оценка их эффективности существенно различаются в разных странах. Действие назначаемых пробиотиков, по-видимому, зависит от штамма и дозы, а отсутствие стандартизированных производственных процедур влияет на множество факторов, таких как выживаемость микробов, их рост и жизнеспособность. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на таких аспектах, как поиск различных эффективных комбинаций штаммов пробиотических видов в восстановлении вагинальной микробиоты, консенсус в отношении продолжительности лечения пробиотиками и количества колониеобразующих единиц, оценка эффективности совместного применения антибиотиков и пробиотиков.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ, 2019 [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zabolevanij, soprovozhdayushhixsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovyx putej zhenshin. ROAG, 2019 (in Russ.)] // [www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/\\$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf](http://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%20с%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf) (30.01.2022).
2. Sanchez-Garcia E.K., Contreras-Paredes A., Martinez-Abundis E., Garcia-Chan D., Lizano M., de la Cruz-Hernandez E. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1373–1382. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001044>.
3. Barrientos-Durán A., Fuentes-López A., De Salazar A., Plaza-Díaz J., García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(2). – P. 419. <https://doi.org/10.3390/nu12020419>.
4. Brotman R.M., Bradford L.L., Conrad M., Gajer P., Ault K., Peralta L., Forney L.J., Carlton J.M., Abdo Z., Ravel J. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women // *Sex. Transm. Dis.* – 2012. – Vol. 39. – P. 807–812. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182631c79>.
5. Fastring D.R., Amedee A., Gatski M., Clark R.A., Mena L.A., Levison J., Schmidt N., Rice J., Gustat J., Kissinger P. Co-occurrence of *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis and vaginal shedding of HIV-1 RNA // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – Vol. 41. – P. 173–179. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000089>.
6. Sabo M.C., Lehman D.A., Wang B., Richardson B.A., Srinivasan S., Osborn L., Matemo D., Kinuthia J., Fiedler T.L., Munch M.M., Drake A.L., Fredricks D.N., Overbaugh J., John-Stewart G., McClelland R.S., Graham S.M. Associations between vaginal bacteria implicated in HIV acquisition risk and proinflammatory cytokines and chemokines // *Sex. Transm. Infect.* – 2019. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053949>.
7. Esber A., Vicetti Miguel R.D., Cherpes T.L., Klebanoff M.A., Gallo M.F., Turner A.N. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212. – P. 8–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv017>.
8. Abbai N.S., Nyirenda M., Naidoo S., Ramjee G. Prevalent herpes simplex virus-2 increases the risk of incident bacterial vaginosis in women from South Africa // *AIDS Behav.* – 2018. – Vol. 22. – P. 2172–2180. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1924-1>.
9. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B., Bhatia R., Lyons D., Paraskevaidis E., Li J.V., Holmes E., Nicholson J.K., Bennett P.R., Kyrqiu M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 16865. <https://doi.org/10.1038/srep16865>.
10. Dahoud W., Michael C.W., Gokozan H., Nakanishi A.K., Harbhajanka A. Association of bacterial vaginosis and human papilloma virus infection with cervical squamous intraepithelial lesions // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – Vol. 152. – P. 185–189. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz021>.
11. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., Astete S.G., Ferris M.J., Norori J., Bass D.C., Martin D.H., Taylor B.D., Ness R.B. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility // *Sex. Transm. Infect.* – 2016. – Vol. 92. – P. 441–446. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052285>.
12. Taylor B.D., Totten P.A., Astete S.G., Ferris M.J., Martin D.H., Ness R.B., Haggerty C.L. Toll-like receptor variants and cervical *Atopobium vaginae* infection in women with pelvic inflammatory disease // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79. – P. e12804. <https://doi.org/10.1111/aji.12804>.
13. Lamont R.F. Advances in the prevention of infection-related preterm birth // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 566. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00566>.
14. Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S., Marchesi J.R., Smith A., Cacciatore S., Holmes E., Nicholson J.K., Teoh T.G., MacIntyre D.A. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5. – P. 6. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0223-9>.
15. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadros D.W., Bieda J., Chaemsaitong P., Miranda J., Chaiworapongsa T., Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2. – P. 18. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
16. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., Edwards D.J., Girerd P.H., Parikh H.I., Huang B., Arodz T.J., Edupuganti L., Glascock A.L., Xu J., Jimenez N.R., Vivadelli S.C., Fong S.S., Sheth N.U., Jean S., Lee V., Bokhari Y.A., Lara A.M., Mistry S.D., Duckworth III R.A., Bradley S.P., Koparde V.N., Orenda X.V., Milton S.H., Rozycki S.K., Matbeyev A.V., Wright M.L., Huzurbazar S.V., Jackson E.M., Smirnova E., Korlach J., Tsai Y.-C., Dickinson M.R., Brooks J.L., Drake J.I., Chaffin D.O., Sexton A.L., Gravett M.G., Rubens C.R., Wijesooriya N.R., Hendricks-Munoz K.D., Jefferson K.K., Strauss III J.F., Buck G.A. The vaginal microbiome and preterm birth // *Nature Med.* – 2019. – Vol. 25(6). – P. 1012–1021. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>.
17. Hočevár K., Maver A., Vidmar Šimic M., Hodžić A., Haslberger A., Premru Seršen T., Peterlin B. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery // *Front. Med. (Lausanne).* – 2019. – Vol. 6. – P. 201. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00201>.
18. Akoh C.C., Pressman E.K., Cooper E., Queenan R.A., Pillittere J., O'Brien K.O. Low vitamin D is associated with

- infections and proinflammatory cytokines during pregnancy // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25. – P. 414-423. <https://doi.org/10.1177/1933719117715124>.
19. Han Y., Liu Z., Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions // *Front. Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 643422. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422>.
20. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: Fact or fancy? // *BMC Women's Health.* – 2019. – Vol. 19. – P. 25. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>.
21. Wang Z., He Y., Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16(20). – P. 3859. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203859>.
22. Kirihaara N., Kamitomo M., Tabira T., Hashimoto T., Taniguchi H., Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44. – P. 241-247. <https://doi.org/10.1111/jog.13497>.
23. Jarde A., Lewis-Mikhael A.M., Moayyedi P., Stearns J.C., Collins S.M., Beyene J., McDonald S.D. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: A systematic review and meta-analysis // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18. – P. 14. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1629-5>.
24. Nordqvist M., Jacobsson B., Brantsaeter A.L., Myhre R., Nilsson S., Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: A prospective observational cohort study in Norway // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8. – P. e018021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018021>.
25. Barthow C., Wickens K., Stanley T., Mitchell E.A., Maude R., Abels P., Purdie G., Murphy R., Stone P., Kang J., Hood F., Rowden J., Barnes P., Fitzharris P., Craig J., Slykerman R.F., Crane J. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016 Jun 3. – Vol. 16(1). – P. 133. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0923-y>.
26. Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M., Walker S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Bradshaw C.S. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. e73055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073055>.
27. Bastianelli C., Farris M., Bianchi P., Benagiano G. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome // *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14(7). – P. 821-836. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917373>.
28. Bradshaw C.S., Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M., Pirodda M., Garland S.M., Guingand D., Morton A.N., Fairley C.K. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56(6). – P. 777-786. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1030>.
29. Yotebieng M., Turner A.N., Hoke T.H., Van Damme K., Rasolofomanana J.R., Behets F. Effect of consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status // *Trop. Med. Int. Health.* – 2009. – Vol. 14(4). – P. 480-486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02235.x>.
30. Cohen C.R., Cheng S.C., Shiboski S., Chipato T., Matu M., Mwangi J., Mutimutema M.E., Tuveson J., Kamba M., Padian N., Van der Straten A. Diaphragm used with replens gel and risk of bacterial vaginosis: results from a randomized controlled trial // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 921519. <https://doi.org/10.1155/2012/921519>.
31. Achilles S.L., Hillier S.L. The complexity of contraceptives: understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27, Suppl. 1(01). – P. S5-15. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000058>.
32. Madden T., Grentzer J.M., Secura G.M., Allsworth J.E., Peipert J.F. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study // *Sex. Transm. Dis.* – 2012 Mar. – Vol. 39(3). – P. 217-22. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31823e68fe>.
33. Brooks J.P., Edwards D.J., Bliethe D.L., Fettweis J.M., Serrano M.G., Sheth N.U., Strauss J.F. III, Buck G.A., Jefferson K.K. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome // *Contraception.* – 2017. – Vol. 95. – P. 405-413. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.11.006>.
34. Bassis C.M., Allsworth J.E., Wahl H.N., Sack D.E., Young V.B., Bell J.D. Effects of intrauterine contraception on the vaginal microbiota // *Contraception.* – 2017. – Vol. 96. – P. 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.05.017>.
35. Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., Mhlanga F., Chirenje Z.M., Hillier S.L. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – P. e1-e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.017>.
36. Setty P., Redekal L., Warren M.P. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City // *Menopause.* – 2016. – Vol. 23. – P. 7-10. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000493>

## ӘЙЕЛДІҢ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫН САҚТАУДАҒЫ ҚЫНАПТЫҚ МИКРОБИОТАНЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ (2 БӨЛІМ)

И.В. Бахарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Н.И. Пирогов атындағы Ресей ұлттық медициналық зерттеу университеті, Мәскеу, Ресей Федерациясы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Қынаптық микробиота иесінің ағзасын әртүрлі гинекологиялық жұқпалы және жұқпалы емес аурулардан қорғауда маңызды рөл атқарады. Диагностиканың жаңа молекулярлық-генетикалық әдістерінің пайда болуы және компьютерлік технологиялардың дамуы қынаптық микробиота туралы біздің түсінігімізді айтарлықтай кеңейтеді, ал микробтық қоғамдастықтар түрлерінің өзекті жіктемесі әйелдің жыныс саласының ауруларын диагностикалау мен емдеуде жаңа мүмкіндіктер ашады.

**Зерттеудің мақсаты** – қынаптық микробиотаның жай-күйі, микробтық қауымдастықтардың түрлері және олардың әйелдердің ұрпақ жаңғырту денсаулығына әсері туралы қазіргі заманғы деректерді талдау.

**Әдістері:** шолу үшін (1 және 2-бөлімдер) PubMed-те соңғы 10 жылдағы ғылыми әдебиеттерді келесі: «қынаптық микробиота», «қынаптық микробиота», «қынаптық дисбиоз», «бактериалық вагиноз», «бактериалық вагиноз және жас», «бактериалық вагиноз және этникалық тиістілік», «бактериалық вагиноз және күйзеліс», «бактериалық вагиноз және жамбастың қабыну аурулары», «бактериалық вагиноз, жүктілік, мерзімінен бұрын босану», «пробиотиктер және қынаптық микробиота», «етеккір үзілуінің гормондық терапиясы және қынаптық микробиота» кілт сөздер бойынша іздеу жүргізілді. Мақалада PubMed-те индекстелген рецензияланған басылымдардың түпнұсқа мақалалары мен шолулары бар. Шолудың бірінші бөлімі 2022 жылғы №1 «Репродуктивті медицина» журналында жарияланды.

**Нәтижелер:** Әдебиеттерді шолудың екінші бөлімінде бактериялық вагинозға (БВ) байланысты аурулар қарастырылады. Қынаптық дисбиоздың ең көп таралған нұсқасы ретінде БВ-ны емдеу жиілігі метронидазолмен емдеуден кейін 50% - дан 80% - ға дейінді құрайды, ал қайталанулар жиі кездеседі, бұл тәуекел факторларын анықтауды және емдеудің тиімді әдістерін іздеуді қажет етеді. Қынаптық микробиотаның диетасына, пробиотиктерге, контрацептивтерге және етеккір үзілуінің гормондық терапияға (ЕУГТ) әсер етуге ерекше назар аударылады. Мақалада сау микробиоманы сақтау немесе қалпына келтіру үшін пробиотиктерді қолдануды қамтитын емдік стратегиялар қарастырылған.

**Қорытынды:** функционалды толыққанды қынаптық микробиоманы қалпына келтіру үшін пробиотиктерді тағайындау оларды тамақ немесе биоопалар ретінде емес, дәрі ретінде реттеуді қажет етеді. Қосымша зерттеулер қынаптық микробиотаны қалпына келтіруде пробиотикалық түрлердің штаммдарының әртүрлі тиімді комбинацияларын іздеу, пробиотиктермен емдеу ұзақтығы және колонияны құрайтын бірліктер санына қатысты консенсус, антибиотиктер мен пробиотиктерді бірге қолданудың тиімділігін бағалау сияқты аспектілерге назар аударуы керек.

**Түйінді сөздер:** микробиота, қынаптық микробиота, микробтық қауымдастықтардың түрлері (community state type, CST), қынаптық дисбиоз, бактериалдық вагиноз (БВ), сарпай-қынаптық кандидоз, пробиотиктер, етеккір үзілуінің гормондық терапиясы (МГТ)

## THE ROLE OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH: A LITERATURE REVIEW (PART 2)

I.V. Bakhareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Relevance:** The vaginal microbiota plays an important role in host defense against various infectious and non-infectious gynecological diseases. The emergence of new molecular genetic diagnostic methods and the development of computer technologies significantly expand our understanding of the vaginal microbiome, and the current classification of types of microbial communities opens up new perspectives in the diagnosis and treatment of diseases of the female genital area.

**The purpose of the study** is to analyze current data on the state of the vaginal microbiota, types of microbial communities, and their impact on women's reproductive health.

**Methods:** For the review (Parts 1 and 2), the search for scientific literature over the past decade was done on PubMed by the following keywords: "vaginal microbiome," "vaginal microbiota," "vaginal dysbiosis," "bacterial vaginosis," "bacterial vaginosis and age, bacterial vaginosis and ethnicity, bacterial vaginosis and stress, bacterial vaginosis and pelvic inflammatory disease, bacterial vaginosis, pregnancy, preterm birth, probiotics, and vaginal microbiota, menopausal hormone therapy, and vaginal microbiota. The article includes original articles and reviews from peer-reviewed publications indexed by PubMed. The first part of the review was published in Reproductive Medicine No.1, 2022.

**Results:** In the second part of the literature review, diseases associated with bacterial vaginosis (BV) were considered. BV is the most common variant of vaginal dysbiosis. Its cure rate ranges from 50% to 80% after treatment with metronidazole, and relapses are frequent. This urges us to identify risk factors and search for more effective treatments. Particular attention is paid to the potential impact on the composition of the vaginal microbiota of diet, probiotics, contraceptives, and menopausal hormone therapy (MHT). This article discusses therapeutic strategies, including the use of probiotics, to maintain or restore a healthy microbiome.

**Conclusion:** The use of probiotics to restore a functional vaginal microbiome warrants their regulation as medicines, not as food or supplements. Further research should focus on aspects such as finding different effective combinations of strains of probiotic species in the restoration of the vaginal microbiota, consensus on the duration of treatment with probiotics and the number of colony-forming units, and evaluating the effectiveness of the combined use of antibiotics and probiotics.

**Keywords:** *microbiome, vaginal microbiota, community state type (CST), vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis, probiotics, menopausal hormone therapy (MHT)*

### Данные авторов:

**Бахарева И.В.** (автор для корреспонденции) – профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-3078-0744, email: iribakhareva@yandex.ru, тел. +7 916 1136773

**Адрес для корреспонденции:** И.В. Бахарева, РНИ МУ им. Пирогова, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Бахарева И.В.**

научный дизайн – **Бахарева И.В.**

исполнение заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Бахарева И.В.**

создание научной статьи – **Бахарева И.В.**

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов