

Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему

С.В.Рищук

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

В настоящей статье представлены терминология и современные взгляды, касающиеся микробиоты влагалища. Дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Рассмотрены механизмы эндокринной и иммунной регуляции эндогенной микробиоты влагалища, а также взаимоотношения эндогенной микрофлоры и возбудителей экзогенных половых инфекций. Дана характеристика разновидностей дисбиоза влагалища, этапов развития эндогенной инфекции и её клинических проявлений. Представлены диагностические и лечебные подходы.

Ключевые слова: эндогенная микробиота влагалища, регуляция микробиоты, разновидности дисбиоза, принципы коррекции

Для цитирования: Рищук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(3): 54–63. DOI: ???

Vaginal dysbiosis: a new look at the problem

S.V.Rishchuk

I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russian Federation

This paper presents terminology and modern views on the vaginal microbiota. The characteristics of endogenous and exogenous trigger factors, causing disorders in vaginal microbiocenosis are provided. The mechanisms of endocrine and immune regulation of endogenous vaginal microbiota are discussed as well as the relationship between endogenous flora and exogenous pathogens of sexually transmitted infections. Different forms of vaginal dysbiosis, development stages of endogenous infection and its clinical manifestations are given. This paper also highlights some diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: endogenous vaginal microbiota, regulation of microbiota, dysbiosis, principles of dysbiosis correction

For citation: Rishchuk S.V. Vaginal dysbiosis: a new view of the problem. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2016; 15(3): 54–63. DOI: ???

Эндогенная микрофлора, или микробиота биотопов мочеполовой системы женщины, формирующая ее эндогенный микробиоценоз, неоднородна. На наш взгляд, она включает постоянную (автохтонную, резидентную) ее составляющую (99%) и транзитную (аллохтонную, случайную) – 1%. Постоянная микрофлора, в свою очередь, подразделяется на облигатную (обязательную, основную или индигенную) – 80–90% и факультативную (необязательную, дополнительную) – 10–20% [1, 2]. Факультативная часть резидентной микробиоты, включающая условно-патогенные микроорганизмы (преимущественно бактерии), нередко совместно с экзогенной половой инфекцией участвует в формировании воспалительных очагов в органах мочеполо-

вой системы. Поэтому в подавляющем большинстве случаев (около 90%) их этиологическим фактором является смешанная (экзогенно-эндогенная) микрофлора [3].

Облигатная часть резидентной микробиоты, которая представлена у женщин *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создает тот бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию половых путей условными патогенами и распространение экзогенной инфекции [4]. К факультативной части эндогенной влагалищной микробиоты относятся многочисленные

Для корреспонденции:

Рищук Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
Телефон: (812) 511-9171

Статья поступила 25.03.2016 г., принята к печати 24.06.2016 г.

For correspondence:

Sergey V. Rishchuk, DSc in medicine, professor at the S.N.Davydov chair of obstetrics and gynaecology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
Address: 41, ul. Kirochnaya, Sankt-Peterburg, 191015, Russian Federation
Phone: (812) 511-9171

The article was received 25.03.2016, accepted for publication 24.06.2016

Таблица 1. Эндогенная микробиота влагалища [5, 6]

Микроорганизмы	Частота обнаружения* (%)	Условная патогенность
Факультативные анаэробные бактерии		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50–90/71–100	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	0–65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0–60/30–40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10–59/30–40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0–27	+
<i>Gardnerella spp.</i>	17–43/6–60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6–15/5–30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0–54/6–7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2–15	+
Облигатные анаэробные бактерии		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	14–28/80–88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29–60/5–30	–
<i>Eubacterium spp.</i>	0–36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4–80/9–13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0–23/14–40	+/-
<i>Veillonella spp.</i>	9–29/11–14	+/-
<i>Propionibacterium spp.</i>	0–14/25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5–15/12	–
<i>Clostridium spp.</i>	5–18/10–25	+
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30–90	+
Грибы – <i>Candida spp.</i>		
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>Torulopsis glabrata</i> и др.	13–16/15–20	+

*вариация частоты встречаемости связана с вариациями данных различных авторов.

Таблица 2. Основные эндогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [8, 9]

Эндогенные триггерные факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и аборт • Нарушение в системе общего и местного иммунитета • Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции лизогении в лактофлоре • Снижение удельного веса H₂O₂-продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл) • Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника) • Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища

Таблица 3. Основные экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [8, 9]

Экзогенные триггерные факторы
<ul style="list-style-type: none"> • Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия • Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре) • Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору) • Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии • Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды • Воздействие различных химических и физических факторов (в т.ч. облучения) • Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание) • Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами и др.)

условно-патогенные бактерии, принадлежащие к различным группам (табл. 1). При условии воздействия различных экзогенных и/или эндогенных факторов они могут колонизировать половые пути и при достижении определенного (критического) количества микробной массы реализовывать свой патогенный потенциал, вызывая дисбиотические и воспалительные очаги.

Таким образом, на наш взгляд, можно выделить следующие условия облигатности или критерии «нормальности» микрофлоры [1]:

1) симбиоз макро- и микроорганизма по типу мутуализма (от лат. *mutuus* – взаимный), при котором оба связанных между собой организма извлекают из совместного существования взаимные выгоды;

2) отсутствие факторов патогенности;

3) обеспечение микроорганизмом колонизационной резистентности в биотопе, которая предполагает наличие механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, т.е. происходит реализация микробицидных и фунгицидных свойств.

Колонизационная резистентность предполагает следующие механизмы [7]:

1) блокирование рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов;

2) конкуренцию с последними за пищевые субстанции;

3) стимуляцию подвижности эпителия слизистых и процесса его обновления на поверхности ворсинок;

4) продукцию короткоцепочечных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций;

5) детоксикацию ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации;

6) индукцию иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам;

7) продукцию стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности;

8) косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов.

Защита от распространения экзогенных (например, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) и эндогенных условно-патогенных микроорганизмов реализуется еще и другими разнообразными биологическими механизмами, противодействующими их развитию. Первым уровнем защиты является сомкнутое состояние половой щели. Вторым чрезвычайно важный уровень защиты – кислая среда влагалища, появление которой связано с функционированием «нормальной» микрофлоры. Третьим уровнем защиты является слизь цервикального канала, содержащая лизоцим, лактоферрин и антимикробные пептиды. Кроме того, экзо- и эндоцервикс, а также клетки влагалищного эпителия располагают местной специфической врожденной и приобретенной иммунной защитой от инфекции.

Запуск инфекционного процесса с формированием в дальнейшем воспалительных очагов в органах мочеполовой системы начинается с воздействия экзогенных и эндогенных триггерных (пусковых) факторов (табл. 2 и 3), под влиянием которых меняется соотношение облигатной и факультативной частей постоянной (резидентной) микробиоты, что классифицируется как дисбиоз или дисбактериоз влагалища [8, 9].

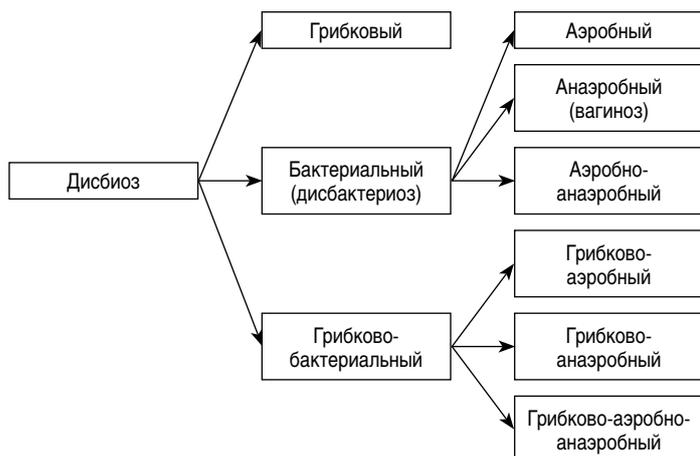


Рис. 1. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [1, 2].

Из всего разнообразия причин, участвующих в формировании дисбиотического процесса влагалища, в качестве основных можно выделить следующие [5, 9–11]:

- 1) изменение pH влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные);
- 2) индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и в результате этого к снижению колонизационной резистентности;
- 3) нарушения в системе общего и местного иммунитета.

Из экзогенных половых инфекций или инфекций, передающихся половым путем, наиболее актуальными в плане воздействия на эндогенную микробиоту являются урогенитальная хламидийная (возбудитель – *Chlamydia trachomatis* 15 серотипов от А до К), урогенитальная трихомонадная (возбудитель – *Trichomonas vaginalis*) и нейссеральная инфекция или гонорея (возбудитель – *Neisseria gonorrhoeae*).

Возбудители данных половых инфекций как разновидность экзогенных факторов могут также влиять на влагалищный микробиоценоз не только непосредственно, но и опосредованно через эндокринно-иммунные механизмы [11, 12].

Не совсем понятна на данном этапе роль вирусной инфекции (прежде всего, *Herpes simplex virus* 1 и 2 типа) в формировании дисбиоза влагалища, а также возможного влияния самого дисбиоза на ее активацию. Не вызывает сомнений, что герпесвирусная инфекция (ГВИ) влияет на реакции врожденного иммунитета, нарушая тонкую регуляцию иммунных взаимоотношений, сдвигая соотношение Th1/Th2 в сторону Th1, что снижает возможность имплантации или может даже препятствовать ее осуществлению. Герпесвирусы и индуцируемые ими факторы могут вызывать воспаление слизистых оболочек, разрушение целостности эпителия репродуктивных органов. В инфицированных клетках вирусы герпеса (ВГ) нарушают функции клеточных рецепторов, распознающих инфекционные агенты, вызывают активацию одних и подавление функций других иммунных клеток. ВГ оказывают также выраженный эффект на гуморальное звено системы иммунитета. Таким образом, сдвиг в иммунной системе как в сторону гипо-, так и гиперфункции приводит к нарушению фертильности и бесплодию. Внутриутробная герпетическая инфекция ассоциируется с задержкой внутриутробного роста, преждевременными родами и выкидышем [13].

Можно предполагать, что формирование дисбиотического процесса во влагалище, опосредованное иммунными механизмами, ассоциировано с активацией вирусной инфекции. Доказано, что у больных герпесом снижается продукция эндогенного интерферона, уменьшается активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, снижается абсолютное число и активность Т-лимфоцитов (CD3⁺- и CD4⁺-клеток) и нейтрофилов, повышается количество иммунных комплексов. Все это свидетельствует об угнетении общих и местных иммунных реакций при хронической рецидивирующей вирусной герпетической инфекции, что может способствовать формированию бактериального дисбиоза влагалища. С другой стороны, на примере герпесвирусной инфекции (ГВИ) и ВИЧ-инфекции было показано, что дисбиотический процесс во влагалище может способствовать повышенной экспрессии вирусов в женских половых путях [13].

Что же мы вкладываем в понятие «дисбиоз» или «дисбактериоз» влагалища или другого биотопа? Прежде всего, это крайний вариант нарушения соотношения облигатной и факультативной микробиоты или вариант смешанной эндогенной или аутоинфекции. По мнению Гавришевой Н.А. и Антоновой Т.В., под дисбактериозом следует понимать стойкие количественные и качественные изменения в составе бактериальной микрофлоры, обусловленные нарушением микробиологии биотопа в результате дефекта механизмов адаптации, защитных и компенсаторных реакций; большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит снижению резистентности организма, т.е. возникновению иммунодефицитов [14].

Понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры. Дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

Принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбактериоза влагалища (рис. 1) [1, 2, 15, 16]:

- анаэробный дисбактериоз (анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры; или бактериальный вагиноз) – преобладают только анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;
- аэробный дисбактериоз (аэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной бактериальной микрофлоры) – преобладают только аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;
- смешанный дисбактериоз (аэробно-анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры) – в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

Во всех трех случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры ниже 80%, а количество грибов рода *Candida* в норме (<10⁴ КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, при которых наблюдается усиленное накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при сопутствующем снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной микрофлоры в различных представленных выше разновидностях.

Таким образом, можно говорить еще о нескольких вариантах дисбиоза (варианты смешанного дисбиоза):

- грибковый дисбиоз (вульвовагинальный кандидоз) – в случае преобладания грибов рода *Candida* на фоне достаточного количества облигатной бактериальной микрофлоры;
- грибово-бактериальный дисбиоз – преобладание грибов рода *Candida* на фоне уменьшения ($<80\%$) облигатной бактериальной микрофлоры.

Этот вариант может быть в 3 разновидностях:

а) грибово-анаэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание ($>20\%$) факультативной анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;

б) грибово-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание ($>20\%$) факультативной аэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;

в) грибово-анаэробно-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание ($>20\%$) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной; причем имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

Дисбиоз влагалища (как и дисбиоз в других полостных органах) можно рассматривать как начальный этап формирования эндогенной инфекции. Эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ) – это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [17].

Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции можно представить следующим образом (рис. 2). На начальном этапе под влиянием эндогенных и/или экзогенных триггерных факторов формируется дисбиотический процесс, сопровождающийся снижением количества облигатной микрофлоры, который может ограничиваться бактериемией и антигемией, связанными с чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

При этом могут иметь место иммунопатологические и антиапоптозные эффекты, а также хромосомные aberrации, связанные с воздействием некоторых представителей факультативной микрофлоры (в частности микоплазм), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [18].

На следующем этапе может присоединиться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (как вари-

ант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением функции этих органов. При распространении патогенов за пределы мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализованной эндогенной инфекции. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзиторная бактериемия и антигемия при отсутствии других клинико-лабораторных признаков сепсиса. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями [19].

При инфицировании возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и формировании при их участии дисбиотического процесса дальнейшее возникновение и локализация характерных для данной экзоинфекции воспалительных очагов в мочеполовой системе будет зависеть в первую очередь от разновидности самого возбудителя и его тропности к определенным тканям. При этом в возникновении воспалительных очагов и различных осложнений кроме экзогенного патогена могут участвовать представители «модифицированной» факультативной эндогенной микрофлоры. Клиническая картина при том или ином инфекционном процессе будет полностью зависеть от наличия и локализации воспалительных очагов [1, 2].

Из осложнений в первую очередь обращает внимание нарушение фертильности в виде трубно-перитонеальной, эндокринной и маточной его форм. Трубно-перитонеальное бесплодие формируется за счет органического или функционального нарушения проходимости маточных труб из-за воспалительного процесса. Эндокринное бесплодие – за счет овulatoryных нарушений и нарушений желтого тела, которые бывают при воспалительном процессе в яичниках. Маточное бесплодие – за счет нарушения созревания эндометрия при воспалительном процессе в матке.

Нередко случаются эктопическая беременность и осложнения при маточной беременности в виде привычного невынашивания плода (13–25%), преждевременного разрыва плодного пузыря, преждевременных родов, послеродового эндометрита, хориоамнионита и плацентита, внутриутробного инфицирования плода (8–12%) и внутриутробной его гибели. Вышеуказанные микст-инфекции способны вызвать хронические абдоминальные боли, синдром Fitz-Hugh-Curtis, реактивный артрит и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [1, 2].

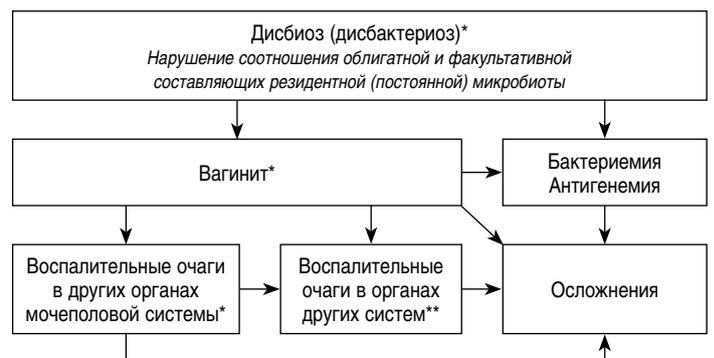


Рис. 2. Этапность формирования эндогенной урогенитальной инфекции у женщин [1, 2]. *местная, негенерализованная ЭИ; **генерализованная ЭИ.

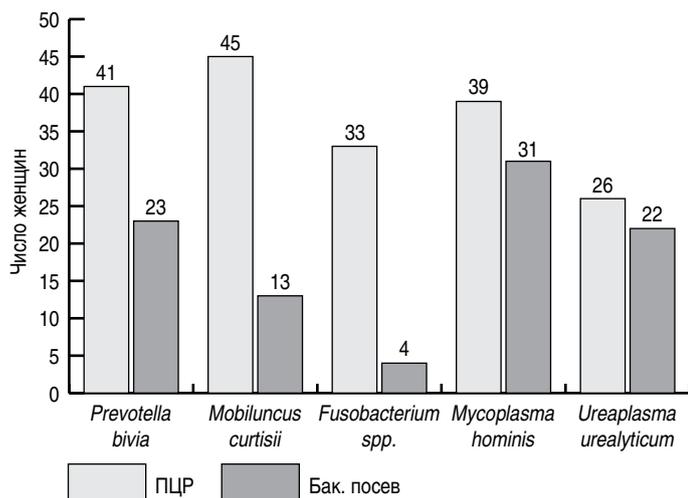


Рис. 3. Сравнительный анализ ПЦР и бактериологического исследования [9].

После инфицирования экзопатогенами (основные – *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*) половых путей при отсутствии реализации защитных механизмов макроорганизма происходит изменение соотношения облигатной и факультативной части резидентной (постоянной) микробиоты вагинального биотопа с возникновением дисбиотического процесса, как начального этапа эндоинфекции.

В дальнейшем, на наш взгляд, при хронизации экзогенной половой инфекции (примерно через 6 месяцев после инфицирования независимо от наличия или отсутствия терапии) такие патогены, как *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* 1 и 2 типа, *Papillomavirus* и др., наряду с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* и грибами рода *Candida*, могут находиться в составе факультативной условно-патогенной микробиоты вагинального биотопа со всеми особенностями их влияния на местный микробиоценоз. При этом чаще всего (даже после адекватного лечения) хламидийная, герпетическая и папилломавирусная инфекции могут находиться в латентной форме, а трихомонадная, нейссерияльная и микоплазменная (возбудитель – *Mycoplasma genitalium*), особенно после неадекватного лечения – в виде носительства. При снижении иммунорезистентности всегда имеется потенциальная вероятность их активации. В этом случае они ведут себя как эндогенные патогены со всем разнообразием их влияния на микрофлору влагалища. В пользу данного аргумента свидетельствует пожизненная персистенция (латенция, сочетающаяся с периодами манифестации) облигатных внутриклеточных паразитов (вирусов и хламидий) в макроорганизме при их транзитном (заброс во влагалище из матки и маточных труб при менструациях) присутствии во влагалище в составе факультативной части вагинального биотопа [1, 2].

Таким образом, эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая биосистема, которая находится в постоянном равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных (в том числе инфекционных) факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультативной ее составляющих воз-

никает эндогенная инфекция с формированием дисбиоза и воспалительных очагов в органах мочеполовой системы со всем многообразием их клинических проявлений.

Диагностика инфекционного процесса, на наш взгляд, должна включать следующие составляющие [1, 2]:

- 1) констатация дисбиоза влагалища (установление его разновидности);
- 2) диагностика воспалительных очагов в органах мочеполовой системы и других систем;
- 3) определение сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции как одного из наиболее важных экзогенных пусковых факторов эндогенной инфекции;
- 4) определение других экзо- и эндогенных факторов (заболеваний), приводящих к запуску инфекционного процесса с формированием дисбиоза и воспалительных очагов.

Благодаря введению молекулярно-генетических методов, диагностика различных разновидностей дисбиоза влагалища не вызывает больших затруднений. Был проведен сравнительный анализ эффективности идентификации анаэробов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и традиционного бактериологического исследования (рис. 3) и доказана намного большая эффективность молекулярно-биологических методов.

На сегодня создана технология «Фемофлор» (оптимальной является «Фемофлор-16»), основанная на использовании ПЦР в режиме «реального времени» (PCR real-time). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин [15, 16]. По убедительным данным разработчиков и на наш взгляд, технология «Фемофлор» позволяет проводить исследование трудно культивируемых анаэробных микроорганизмов и при этом обладает высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (97%). Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме «реального времени» («Фемофлор-16») моментально идентифицирует вид 25 различных микроорганизмов и определяет их количественное содержание, поэтому может быть использован как альтернативный бактериологическому методу в исследовании условно-патогенных микроорганизмов для ранней диагностики инфекционного процесса во влагалище. Основной областью (основными показаниями) применения данной медицинской технологии является оценка качественного и количественного состава микроорганизмов, составляющих микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, в том числе при беременности, а именно [15, 16]:

- 1) определение этиологической причины дисбиотического состояния (что делает возможным осуществление направленной этиотропной терапии);
- 2) определение степени выраженности дисбиотических нарушений (в результате чего становится возможной индивидуализация объема терапии);
- 3) оценка эффективности проводимой терапии и результатов лечения;
- 4) мониторинг восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Еще одной альтернативной методологией детекции состояния микроэкологии при различных дисбиотических процессах являются методы хромато-масс-спектрометрии (ХМС)

и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) [9]. С помощью этих методов, позволяющих одновременно идентифицировать практически неограниченное количество различных микроорганизмов, удается количественно оценить состав нормальной микрофлоры женщины и установить соотношение анаэробных и аэробных бактерий во влагалищных выделениях. Однако до настоящего времени ХМС и ГЖХ применяются лишь для научных исследований и не включены в перечень методов обследования пациентов с бактериальным вагинозом и другими дисбиотическими процессами.

Диагностика воспалительных очагов часто предшествует всем другим составляющим диагностического комплекса, т.к. больные обращаются в первую очередь с субъективными признаками (жалобами), обусловленными наличием именно воспалительных очагов. Диагностика включает:

- 1) гинекологический осмотр;
- 2) лабораторные методы;
- 3) инструментальные методы (УЗИ, лапароскопию, гистероскопию, кольпоскопию и др.).

Для исключения некоторой экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссеральной) одного Фемофлора недостаточно. Поэтому дополнительно целесообразно также использовать современные диагностические (лабораторные) подходы. На наш взгляд, необходимо помнить о том, что успех диагностики и лечения экзогенной половой инфекции у женщин зависит от качественной реализации этих составляющих у их половых партнеров [1, 2, 12, 20].

С учетом Рекомендаций ВОЗ и собственного опыта работы с половыми парами приводим практические рекомендации по обследованию женщины на основные репродуктивно значимые экзогенные половые инфекции [1, 2, 12, 20–22].

Хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis*)

1. Серологическое исследование сыворотки крови на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочного конъюгата и высокоспецифического антигена: доступные в России ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgG и ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA.

2. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (материал можно смешать в одном эппендорфе). Предпочтительно использовать real-time PCR в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва.

Трихомонадная инфекция (*Trichomonas vaginalis*)

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из эндоцервикса и вагины.

2. Нативная микроскопия отделяемого из эндоцервикса и вагины (светлополюсная или темнополюсная) – способ раздавленной капли*.

3. Посев соскобного материала из эндоцервикса и вагины (в одну пробирку) на жидкую питательную среду (предпочтительно зарубежного производства – например, HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия). Инкубация при 36°C до 5–7 суток.

4. Допустимо применение ПЦР на тест-системах исключительно зарубежного производства для исследования соскобов из эндоцервикса и вагины в одной пробе.

Нейссеральная инфекция (*Neisseria gonorrhoeae*)

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из эндоцервикса и вагины.

2. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (возможно смешивание материала в одном эппендорфе). Предпочтительно использовать real-time PCR в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва.

Подтверждающими инфекцию тестами должны быть следующие:

- 1) при нейссеральной инфекции – положительная ПЦР или real-time ПЦР;
- 2) при трихомонадной инфекции – положительный результат нативной микроскопии и/или посева и/или ПЦР;
- 3) при хламидийной инфекции – сочетание тестов, указанных в табл. 4.

На наш взгляд, определение других триггерных факторов эндогенной инфекции включает обследование у смежных специалистов для выявления эндокринной, терапевтической, неврологической, иммунной и др. патологии, а также проффакторов, которые могут приводить к запуску эндогенной инфекции [1, 2].

После проведения диагностического комплекса формируется диагноз. В его структуре должны присутствовать следующие составные части [1, 2]:

- 1) название основного заболевания (в т.ч. экзогенной половой инфекции), которое обусловило «запуск» эндогенной инфекции;
- 2) констатация эндогенной инфекции и разновидности дисбиоза влагалища как ее начального этапа;
- 3) характеристика воспалительного очага (очагов) в органах мочеполовой системы;
- 4) констатация воспалительного очага (очагов) в органах других систем (при генерализованной форме инфекции);
- 5) характеристика осложнений.

Предлагаем следующие примеры формулировки диагноза [1, 2, 4].

Пример 1. Урогенитальная хламидийная инфекция. Урогенитальный анаэриоз: дисбиоз влагалища, бактериальный, с преобладанием анаэробов (или дисбактериоз влагалища с преобладанием анаэробов или бактериаль-

Таблица 4. Критерии лабораторного подтверждения диагноза хронической урогенитальной хламидийной инфекции у женщин [1, 2, 12]

Варианты	Косвенные тесты серологические*		Прямой тест ПЦР (real-time ПЦР)
	IgG	IgA	
1	+/-	+	-
2	+/-	+	+
3	+/-	-	+

*в тест-системах ImmunoComb минимальный диагностический титр для IgG – 1/32, IgA – 1/8.

*При положительном результате другие прямые тесты можно не проводить, т.к. нативная микроскопия обладает почти 100% специфичностью. При отрицательном нативном тесте необходимо обязательное культуральное исследование (оптимальный вариант) и исследование методом ПЦР (на зарубежных праймерах).

ный вагиноз). Хронический эндометрит и сальпингит*. Бесплодие.

Пример 2. Аутоиммунный тиреодит, узловый зоб, гипотиреоз некомпенсированный. Дисбиоз влагалища, грибково-бактериальный (аэробный). Вагинит*. Энтероколит*.

Пример 3. Сахарный диабет 2 типа, компенсированный. Ожирение экзогенно-конституциональное. Вульвовагинальный кандидоз: дисбиоз влагалища с преобладанием грибковой микрофлоры, вагинит*.

Пример 4. Урогенитальная трихомонадная инфекция. Урогенитальный анаэробноз: дисбиоз влагалища, бактериальный, с преобладанием анаэробов (или дисбактериоз влагалища с преобладанием анаэробов или бактериальный вагиноз), вагинит*. Реактивный артрит. Бесплодие.

На наш взгляд, коррекция эндогенной инфекции должна включать несколько этапов [1–4]:

1) ликвидацию воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, в других системах и связанных с ними осложнений;

2) устранение дисбиотического процесса с учетом его разновидности (как источника бактериемии и антигенемии) и первопричины воспалительных очагов;

3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в т.ч. экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые привели к развитию дисбиоза и формированию эндогенной инфекции в настоящее время и могут привести к ним в будущем.

При лечении воспалительных очагов необходимо применять общеизвестный комплекс, включающий этиотропную антибиотикотерапию, энзимотерапию (для потенцирования антибиотиков), иммуномодулирующую, симптоматическую терапию, психотерапию, противовоспалительную и противовоспалительную медикаментозную и физиотерапию; оправдано применение органопротекторов, а также зубиотиков – с целью коррекции вагинальной и кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков [8].

На наш взгляд, устранение дисбиотического процесса влагалища должно предполагать:

1) коррекцию («модификацию») факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза, которую, в свою очередь, можно представить в двух вариантах: а) в виде санации от отдельных ее представителей; б) в виде минимизации количества (обсемененности) в половых путях;

2) усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про- и пребиотиков для создания колонизационной резистентности.

При этом санация желательна от тех патогенов, которые представляют наибольшую опасность в плане возникновения воспалительных очагов, осложнений, а также из-за большой вероятности возникновения клинических проблем у половых партнеров (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*). В большинстве случаев она возможна, если не сформирована полирезистентность к антибактериальным препаратам, а сами патогены не являются облигатными внутриклеточными паразитами (*Chlamydia trachomatis*, вирусы) [1–4]. При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным

препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (хламидии и вирусы) санация бывает невозможна. В этом случае первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества с целью создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой. Особенно она оправдана и в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.* и т.д. [1–4].

Как правило, при наличии экзогенной половой инфекции и формировании в результате этого эндогенной инфекции использование антибактериальных и антипротозойных средств решает одновременно две задачи:

1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции;

2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты, определивших дисбиотический процесс [1–4].

Особенно непростой является коррекция смешанного (грибково-бактериального) дисбиоза влагалища в ассоциации с вирусной герпетической инфекцией. Для реализации этой задачи в арсенале имеются немногочисленные комбинированные лекарственные препараты:

1) Нео-Пенотран Форте Л (метронидазол 750 мг, миконазола нитрат 200 мг, лидокаин 100 мг) – принимают 1 раз в день в течение 7 дней;

2) Тержинан (вагинальные таблетки, содержащие антибиотик аминогликозид, противомикробное и противопрозоидное средство, противогрибковое средство и глюкокортикоид). Комбинированный препарат оказывает противомикробное, противовоспалительное, противопрозоидное, противогрибковое действие; 1 таблетку вводят глубоко во влагалище в положении «лежа» перед сном – в течение 10–20 дней;

3) Вагиферон® (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный – не менее 50 000 МЕ, метронидазол – 250 мг; флуконазол – 150 мг, кислота борная) – интравагинально по 1 суппозиторию вечером (перед сном) в течение 10 дней.

Из выше перечисленных комбинированных лекарственных препаратов Вагиферон® имеет свои принципиальные особенности, а именно: сочетанное действие активных компонентов на целый спектр патогенов, формирующих смешанный дисбиоз влагалища. Так, метронидазол воздействует на анаэробные бактерии, флуконазол – на грибы, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный оказывает противовирусное и иммуностимулирующее действия. Значительно усиливает эффект основных компонентов борная кислота. Поддерживая кислую pH вагинального биотопа, она создает неблагоприятные условия для анаэробов и благоприятные для лактофлоры, а также усиливает антипротозойный эффект метронидазола, что очень важно при попадании в вагинальный биотоп *Trichomonas vaginalis* как триггерного фактора, запускающего колонизацию половых путей анаэробными условно-патогенными бактериями [12]. Флуконазол при этом не только минимизирует грибы рода *Candida*, формирующие совместно с бактериальной микро-

* при характеристике очагов по возможности важна констатация давности процесса (острый, хронический).

флорой смешанный дисбиоз, но и профилаксирует их размножение при изначально нормальном их содержании на фоне подкисления среды.

Эффективность Вагиферона® подтверждается отсутствием клинических и лабораторных проявлений бактериально-вирусной микст-инфекции у всех пациенток через 2 нед после окончания приема препарата [23–25]. Лекарственный препарат эффективен в лечении женщин с неспецифическим бактериальным вагинитом и бактериальным вагинозом и сочетающимися с ними вирусиндуцированными заболеваниями шейки матки, влагалища и вульвы, в том числе с остроконечными кондиломами половых органов [24].

При применении вагинальных суппозиторий Вагиферона рецидивы бактериального вагиноза отсутствовали на достаточно продолжительном сроке наблюдения (в течение 3 мес) [26, 27]. Это объясняется наличием в составе препарата интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного (обладающего не только противовирусным, но и иммуностимулирующим действием) а также борной кислоты, способной разрушать влагалищную патогенную биопленку, что позволяет повысить эффективность метронидазола и флуконазола и обеспечить полноценную терапию больных вагинозом.

При дисбиозе влагалища Вагиферон® рекомендуется применять интравагинально по 1 суппозиторию вечером (перед сном) в течение 10 дней. Препарат хранят при температуре от 2 до 8°C в недоступном для детей месте при сроке годности 2 года. Данные о передозировке препарата отсутствуют. Необходимо отметить, что в проведенных многочисленных исследованиях по опыту пострегистрационного применения Вагиферона не наблюдали побочных эффектов и местнораздражающего действия [23–27].

Таким образом, применение данного лекарственного препарата показано в составе комплексной терапии для лечения урогенитальной эндогенной инфекции в виде смешанного грибково-бактериального (с преобладанием анаэробов) дисбиоза влагалища в сочетании с активацией вирусной инфекции. Препарат может быть эффективным не только при дисбиозе как начальном этапе эндогенной инфекции, но и при формировании вагинита с участием данных патогенов, а также при сочетании вышеуказанной эндогенной микст-инфекции с урогенитальным трихомониазом.

Очень важным и завершающим этапом коррекции всех разновидностей дисбиоза влагалища является восстановление облигатной микрофлоры. Для этого нередко применяется комбинация из пробиотиков и пребиотиков [28].

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, позитивно воздействующие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры (пробионорм, вагилак, экوفемин, энтерол, линекс и др.).

Пребиотики – это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры. Из современных препаратов к ним относятся фруктозо-олигосахариды, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, лактитол.

Синбиотики – это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков (биовестин-лакто, солгар мальтидофилус, бифидобак).

Однако стоит учитывать, что большинство из перечисленных средств применяются перорально, и благоприятное воздействие в плане восстановления «нормальной» микрофлоры влагалища происходит, вероятнее всего, за счет опосредованного эффекта – улучшения микрофлоры кишечника, в результате чего снижается токсическое влияние экзо- и эндотоксинов условно-патогенной микрофлоры кишечника на микробиоту влагалища [2, 28].

В последнее время в арсенале появились пробиотики для вагинального введения (вагисан, ацилакт, лактожиналь), которые используются для непосредственного восстановления и поддержания естественного баланса вагинальной лактофлоры. Оптимальным вариантом считается применение пероральных пре- и пробиотиков в сочетании с введением их вагинальных форм.

Таким образом, смешанный дисбиоз влагалища, являясь начальным этапом эндогенной инфекции, требует своевременной адекватной коррекции с использованием современного комплексного подхода, что позволит предотвратить прогрессирование инфекционного процесса и возникновение различных осложнений.

Литература

1. Ришук СВ, Кахиани ЕИ, Татарова НА, Мирский ВЕ, Дудниченко ТА. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2015.
2. Ришук СВ, Кахиани ЕИ, Татарова НА, Мирский ВЕ, Дудниченко ТА, Мельникова СЕ. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2016.
3. Ришук СВ. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению. Terra Medica. 2015;4(82):4-15.
4. Ришук СВ, Татарова НА, Айрапетян МС. Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции. Гинекология. 2014;16(5):31-40.
5. Кира ЕФ. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012.
6. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. In: Cambridge University Press, 2005.
7. Бухарин ОВ, Вальшев АВ, Гильмутдинова ФГ, Гриценко ВА, Карташова ОЛ, Кузьмин МД и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006.
8. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Кулакова ВИ, Манухина ИБ, Савельевой ГМ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
9. Дмитриев ГА, Глазко ИИ. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008.
10. Исаева АС, Летаров АВ, Ильина ЕН, Муравьева ВВ, Анкирская АС. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл. Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Т. I. Ульяновск. ГСХА им. П.А.Столыпина. 2013;69-73.
11. Ришук СВ, Малышева АА. Эндогенная микробиота влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции. Terra Medica. 2014;2:9-21.
12. Ришук СВ, Костючек ДФ. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005.

13. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Под ред. Исакова ВА. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2013.
14. Гавришева НА, Антонова ТВ. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006.
15. Липова ЕВ, Болдырева МН, Трофимов ДЮ, Витвицкая ЮГ. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика). Пособие для врачей. М., 2009.
16. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Трофимов ДЮ, Донников АЕ, Айламазян ЭК, Савичева АМ и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. М., 2011.
17. Гриценко ВА, Иванов ЮБ. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009;2:35-9.
18. Балабанов ДН. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
19. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: практическое руководство. Под ред. Савельева ВС, Гельфанда БР. М.: Литтерра, 2006.
20. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al.]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013.
21. Гриценко ВА, Рищук СВ, Важбин ЛБ, Ахунова НР, Полянская АА. Презентация методических рекомендаций ВОЗ по трихомонадной инфекции с комментариями авторов. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2015;1. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf>.
22. Рищук СВ, Важбин ЛБ, Ахунова НР, Полянская АА. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2014; 4. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>.
23. Посисеева ЛВ, Васильева ТП, Филькина ЕВ, Чумаков АС. Оценка лечебной эффективности препарата интерферональфа-2b+метронидазол+флуконазол в терапии инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища у небеременных женщин. Сборник тезисов VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии». Сочи, 2013;55.
24. Аминова ИП, Посисеева ЛВ. Оптимизация лечения вирусных заболеваний гениталий. Российский Вестник акушера-гинеколога. 2015;6:104-8.
25. Кравченко ЕН. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении неспецифического бактериального вагинита. Акушерство и гинекология. 2015;1:1-5.
26. Метелкина СА, Аверина ДМ, Купцова ЛВ, Гурьев ДЛ. Опыт применения комбинированного лекарственного препарата для местного применения «Вагиферон®» в лечении бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(4):95-8.
27. Бойко ЕЛ, Малышкина АИ, Песикин ОН, Васильева ТП, Филькина ЕВ, Чумаков АС. Интерферонотерапия бактериального вагиноза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2):68-72.
28. Бондаренко ВМ. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. Фарматека. 2012;13:77-87.
- posobie dlya studentov. Saint Petersburg: Izd-vo GBOU VPO SZGMU im. I.I.Mechnikova, 2015. (In Russian).
2. Rishchuk SV, Kakhiani EI, Tatarova NA, Mirskii VE, Dudnichenko TA, Mel'nikova SE. Infektsionno-vospalitel'nye zabolovaniya zhenskikh polovykh organov: obshchie i chastnye voprosy infektsionnogo voprosa. Uchebnoe posobie dlya vrachei. Saint Petersburg: Izd-vo FGBOU VO SZGMU im. I.I.Mechnikova, 2016. (In Russian).
3. Rishchuk SV. Infectious and inflammatory diseases of the female genitals: etiology, fundamental approaches to diagnosis and treatment. Terra Medica. 2015;4(82):4-15. (In Russian).
4. Rishchuk SV, Tatarova NA, Airapetyan MS. Endogenous microbiota of the vagina. Diagnostics and principles of dysbiotic process correction. Gynecology. 2014; 16(5):31-40. (In Russian).
5. Kira EF. Bakterial'nyi vaginoz. Moscow: "MIA" Publ., 2012. (In Russian).
6. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. In: Cambridge University Press, 2005.
7. Bukharin OV, Valyshev AV, Gil'mutdinova FG, Gritsenko VA, Kartashova OL, Kuz'min MD et al. Ekologiya mikroorganizmov cheloveka. Ekaterinburg: UrO RAN, 2006. (In Russian).
8. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Kulakova VI, Manukhina IB, Savel'evoi GM. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2007. (In Russian).
9. Dmitriev GA, Glazko II. Bakterial'nyi vaginoz. Moscow: "BINOM" Publ., 2008. (In Russian).
10. Isaeva AS, Letarov AV, Il'ina EN, Murav'eva VV, Ankirskaya AS. Poisk lizogennykh shtammov vaginal'nykh laktobatsill. Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Bakteriofagi: teoreticheskie i prakticheskie aspekty primeneniya v meditsine, veterinarii i pishchevoi promyshlennosti». T. I. Ul'yanovsk. GSKhA im. P.A.Stolypina. 2013;69-73. (In Russian).
11. Rishchuk SV, Malysheva AA. Endogenous microbiota of vagina and its violations. Diagnostics and principles of correction. Terra Medica. 2014;2:9-21. (In Russian).
12. Rishchuk SV, Kostyuchek DF. Polovye pary i polovye infektsii. Saint Petersburg: "Meditsinskaya pressa" Publ., 2005. (In Russian).
13. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Isakova VA. 2-e izd., pererab. i dop. Saint Petersburg: "SpetsLit" Publ., 2013. (In Russian).
14. Gavrishcheva NA, Antonova TV. Infektsionnyi protsess: klinicheskie i patofiziologicheskie aspekty: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: "ELBI-SPb" Publ., 2006. (In Russian).
15. Lipova EV, Boldyreva MN, Trofimov DYU, Vitvitskaya YuG. Urogenital'nye infektsii, obuslovlennye uslovno-patogennoi biotoi u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (kliniko-laboratornaya diagnostika). Posobie dlya vrachei. Moscow, 2009. (In Russian).
16. Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Trofimov DYU, Donnikov AE, Ailamazyan EK, Savicheva AM i dr. Primenenie metoda polimeraznoi tsepnoi reaktsii v real'nom vremeni dlya otsenki mikrobiotsenoza urogenital'nogo trakta u zhenshchin (test Femoflor®): instruktsiya meditsinskoi tekhnologii. Moscow, 2011. (In Russian).
17. Gritsenko VA, Ivanov YuB. Rol' persistentnykh svoistv mikroorganizmov v patogeneze endogennykh bakterial'nykh infektsii. Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2009;2:35-9. (In Russian).
18. Balabanov DN. Antigenemiya pri urogenital'nykh mikoplazmennykh infektsiyakh. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow, 2009. (In Russian).
19. Sepsis v nachale KhXI veka. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologoanatomicheskaya diagnostika: prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. Savel'eva VS, Gel'fanda BR. Moscow: "Litterra" Publ., 2006. (In Russian).
20. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al.]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013.

References

1. Rishchuk SV, Kakhiani EI, Tatarova NA, Mirskii VE, Dudnichenko TA. Infektsionno-vospalitel'nye zabolovaniya zhenskikh polovykh organov. Uchebno-metodicheskoe

21. Gritsenko VA, Rishchuk SV, Vazhbin LB, Akhunova NR, Polyanskaya AA. Presentation of the methodological recommendations of the WHO for trichomonas infection with the author's comments. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN (elektronnyi zhurnal). 2015;1. Available at: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf>. (In Russian).
22. Rishchuk SV, Vazhbin LB, Akhunova NR, Polyanskaya AA. Presentation of the methodological recommendations of the WHO for chlamydial infection. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN (elektronnyi zhurnal). 2014; 4. Available at: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>. (In Russian).
23. Posiseeva LV, Vasil'eva TP, Fil'kina EV, Chumakov AS. Otsenka lechebnoi effektivnosti preparata interferon al'fa-2b+metronidazol+flukonazol v terapii infektsionno-vospalitel'nykh i disbioticheskikh zabolevanii vlagalishcha u neberemennykh zhen-shchin. Sbornik tezisov VI Obshcherossiiskogo nauchno-prakticheskogo seminara «Reproduktivnyi potentsial Rossii. Versii i kontraversii». Sochi, 2013;55. (In Russian).
24. Aminodova IP, Posiseeva LV. Optimization of treatment for genital viral infections. Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist. 2015;6:104-8. (In Russian).
25. Kravchenko EN. Immunokorrigiruyushchaya terapiya v kompleksnom lechenii nespetsificheskogo bakterial'nogo vaginita. Obstetrics and Gynecology. 2015;1:1-5. (In Russian).
26. Metelkina SA, Averina DM, Kuptsova LV, Gur'ev DL. Experience of use of the combined medication Vagiferon® for topical application in the treatment of bacterial vaginosis. Journal of obstetrics and woman disease. 2015;64(4):95-8. (In Russian).
27. Boyko EL, Malyshkina AI, Pesikin ON, Basi'eva TP, Fil'kina OM, Chumakov AS. Interferon therapy for bacterial vaginosis. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2014;13(2):68-72. (In Russian).
28. Bondarenko VM. Substantiation and tactics of administration of different forms of probiotic preparations in medical practice. Pharmateca. 2012;13:77-87. (In Russian).

На утверждение