

САПЛЕМЕНТАЦІЯ ВІТАМІНУ D ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.36-42>

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Л.В. КАЛУГІНА

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2263-6627

Т.І. КВАША

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7936-2538

Р.О. МНЕВЕЦЬ

лікар-інтерн ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», асистент кафедри анатомії та патологічної фізіології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9614-5762

Контакти:

Татарчук Тетяна Феофанівна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483-80-87;
+38 (044) 272-10-72
Email: prof.tatarchuk@gmail.com

ВСТУП

Бактеріальній вагіноз (БВ) вважається найпоширенішим інфекційним незапальним захворюванням жіночої статеві системи [37]. Так, відповідно до даних мультицентрового дослідження менеджменту вульвовагінальних інфекцій за участю 472 лікарів України, проведеного у 2019 р., серед причин патологічних вагінальних виділень частка БВ становила 41,1% [45].

Сучасні молекулярні методи відкрили низку нових можливостей для дослідження характеристики вагінальної мікробіоти. Дедалі більше доказів свідчить про те, що низька різноманітність мікрофлори з переважанням *Lactobacillus spp.* пов'язана із захисними механізмами. Водночас розвиток власне БВ асоціюється з ризиком інфікування такими збудниками, як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів, *Neisseria gonorrhoeae* і *Chlamydia trachomatis* [29].

Як відомо, в основі БВ лежить заміна нормальної мікрофлори піхви численними облигатними та факультативними анаеробними мікроорганізмами. При цьому створюються сприятливі умови для інфікування геніталій умовно-патогенними й патогенними мікроорганізмами. Крім того, БВ пов'язаний із ризиком розвитку субклінічної запальної реакції в ендометрії, а у вагітних жінок – із хоріоамніонітом, передчасним розривом плодових оболонок, спонтанними передчасними пологам та післяпологовим ендометритом [18, 35, 38]. Також наявність БВ достовірно підвищує ризик розвитку стресу, депресії та соціальної самоізоляції [29].

БВ може мати різні мікробіологічні картини, оскільки піхва вважається динамічною екосистемою, яка зазнає очікуваних природних коливань протягом життя жінки, на що впливають гормональні зрушення, зокрема в межах менструального циклу [37].

Серед доведених у численних дослідженнях чинників, що сприяють розвитку БВ, виділяють вік, гормональні зміни, расову належність, соціально-економічний статус, часті статеві контакти, велику кількість статевих партнерів, спринцювання піхви, куріння, психологічний стрес і соціальні фактори. Окремі дослідження продемонстрували, що деякі інші чинники, зокрема дефіцит мікроелементів, насамперед вітаміну D, можуть

погіршувати імунну відповідь та підвищувати ризик БВ [13, 14].

БВ патофізіологічно пов'язаний із розвитком запальних захворювань органів малого таза і захворювань, які передаються статевим шляхом, що дозволяє деяким авторам розглядати їх як можливі ускладнення БВ. Це посилює важливість своєчасного лікування симптоматичного і безсимптомного БВ з метою запобігання зазначеним наслідкам, які, як убачається, сприяють підвищеному ризику безпліддя [36].

Привертає увагу той факт, що БВ часто рецидивує після лікування, причому у понад 50% жінок симптоми повертаються протягом 12 місяців. Ризик рецидиву зростає з появою нового статевого партнера та з наявністю партнера-жінки або декількох партнерів-чоловіків.

У комплексній протирецидивній терапії достатньо вивчені ефективні схеми з використанням [21, 28, 38]:

- інтравагінального метронідазолу у вигляді гелю (при цьому вища ймовірність розвитку кандидозу, чому можна запобігти поєднанням із міконазолом);
- перорального метронідазолу (2 г метронідазолу + 150 мг флуконазолу);
- вагінального лактат-гелю (при застосуванні протягом 3 днів після менструації впродовж 6 місяців);
- пробіотиків.

Однак тривале спостереження за жінками після 7-денного лікування БВ пероральним метронідазолом показало, що частота рецидивів становить 23% через 1 місяць, 43% через 3 місяці і 58% через 12 місяців [7]. Ще однією причиною рецидиву БВ може бути недостатня ефективність препарату щодо знищення біоплівки. Тому тривають дослідження з вивчення ефективності таких субстанцій, як борна кислота, тобраміцин, октенідин і ретроциклін [41]. Дослідження щодо застосування *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) після вагінального лікування метронідазолом продемонструвало значне зниження ризику рецидиву БВ порівняно з плацебо через 12 тижнів, однак препарат залишається незареєстрованим [15].

Рефрактерний БВ є менш поширеною проблемою і, ймовірно, пов'язаний із розвитком антибіотикорезистентності в разі

недотримання режиму лікування та використання однодозових схем. Міжнародне товариство з вивчення вульвовагінальних захворювань (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) у 2023 р. серед можливих стратегій менеджменту пропонує забезпечення комплаєнсу терапії, зміну початкового шляху лікування та використання схеми багатодозового лікування або заміну класу препарату. Також розглядають збільшення дози препарату або спробу використання комбінованої терапії, призначення вагінальних форм препаратів борної кислоти [42, 31].

Тривають дослідження щодо вивчення ролі дефіциту вітаміну D як чинника, що підвищує ризик розвитку БВ [18], особливо з огляду на той факт, що дефіцит вітаміну D є поширеним станом серед жінок репродуктивного віку [14]. Одне з досліджень продемонструвало тенденцію зростання поширеності БВ на 65% серед афроамериканських жінок, які мали недостатню кількість вітаміну D [6]. Повідомлялося про інше дослідження типу випадок-контроль, у якому сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D був значно нижчим у учасниць із БВ порівняно зі здоровими жінками [17].

Нещодавно були опубліковані результати дослідження, відповідно до яких жінки з БВ мали значно нижчі рівні 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові, ніж представниці контрольної групи. Так, коефіцієнти БВ збільшувалися як при дефіциті вітаміну D (скоригований коефіцієнт шансів: 4,34, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,39–13,4, $p = 0,011$, FDR q -значення¹ = 0,051), так і при його недостатності (скоригований коефіцієнт шансів: 3,65, 95% ДІ: 1,23–10,85; $p = 0,020$; FDR q -значення = 0,053) [29].

Також Hensel et al. повідомили про значний зв'язок між рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові та БВ (співвідношення шансів = 2,87) [23].

У цьому контексті слід згадати, що найпоширенішими формами цього вітаміну є D₂ і D₃, а біологічно активним вважається 1,25-дигідроксивітамін D₃, який утворюється в організмі в результаті послідовних реакцій за участю гідроксилаз і реалізує свої ефекти, взаємодіючи зі специфічними рецепторами до вітаміну D, локалізованими в ядрах клітин щонайменше 40 тканин-мішеней. Важливу регуляторну функцію виконує й білок, який зв'язує вітамін D (DBP), – глікопротеїн плазми, що модулює імунні й запальні реакції та контролює транспортування метаболітів вітаміну D [10, 11].

Плейотропні ефекти вітаміну D пов'язані з тим, що відповідні рецептори присутні на багатьох клітинах жіночих статевих шляхів та здатні, зокрема, регулювати експресію антимікробного пептиду кателіцидину; а сам вітамін D впливає на стероїдогенез гормонів (естрадіолу та прогестерону) і синтез антимюллерового гормону.

Існує гіпотеза, що вітамін D здатен знижувати ризик розвитку БВ за допомогою регуляції імунної відповіді на інфекцію, підвищеної експресії протизапальних цитокінів і регуляції антимікробних пептидів [4, 9, 24, 30]. Водночас зміни мікробного середовища впливають на секрецію антимікробних пептидів в епітелії жіночих статевих органів, який

регулює їхнє вироблення під впливом мікробних продуктів або патогенних молекул від факультативної або патогенної флори, передаючи сигнали через рецептори розпізнавання.

Антимікробні пептиди є неспецифічними чинниками гуморального імунітету, мають ендотоксин-нейтралізуючу та імуномодулювальну активність, забезпечують захист проти широкого спектру мікроорганізмів, відіграють важливу роль у розвитку процесів запалення, а також у підтримці й регуляції адаптивної функції імунної системи.

Антимікробні пептиди (кателіцидини та дефензини) становлять собою групу речовин з антимікробними й імуномодулювальними властивостями, які умовно називають «ендогенними антибіотиками» завдяки їхній ефективності проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, грибів, вірусів і найпростіших [44]. Подібна плейотропна роль антимікробних пептидів у тканинному гомеостазі реалізується завдяки:

- взаємодії з клітинними мембранами;
- пригніченню продукції цитокінів, що індукована бактеріями;
- модуляції передавання сигналів клітинами, активації імунних клітин та індукції хемотаксису в місцях пошкодження та/або інфекції;
- запуску диференціювання клітин і ангиогенезу.

Кателіцидини є еволюційно зумовленим сімейством багатофункціональних захисних пептидів господаря і відіграють важливу роль у вродженому захисті хазяїна, вони переважно експресуються нейтрофілами та епітелієм клітин під дією бактеріальних продуктів і запальних подразників і можуть регулюватися вітаміном D₃.

У контексті розгляду БВ на особливу увагу серед усіх антимікробних пептидів заслуговує кателіцидин LL-37. Він здатен нейтралізувати ліпополісахарид, регулювати вивільнення цитокінів, активувати імуномодулювальні гени, підвищувати регуляцію хемокінових рецепторів, індукувати дегрануляцію лаброцитів (тучних клітин), пригнічувати утворення біоплівки, запобігати або сприяти апоптозу відповідно до потреб організму, брати участь у хемотаксисі моноцитів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів (CD4+), еозинофілів, мезенхімальних стовбурових клітин і активації MAPK (mitogen-activated protein kinase – протеїнкіназа, що активується мітогенами) [44].

При цьому LL-37 знаходять у цервіко-вагінальних виділеннях (зокрема, за рахунок його продукції епітеліальними клітинами шийки матки) [19], а його експресія значно вища у жінок зі змінами вагінальної бактеріальної флори, характерними для БВ. Ефекти цієї речовини опосередковуються через численні рецептори, серед яких провідну роль відіграє рецептор FPR2, що пов'язаний із протеїном Gi. Також LL-37 реалізує свою дію через рецептори P2X7R, GPCR і внутрішньоклітинний рецептор GAPDH [19].

Нижні статеві шляхи постійно піддаються впливу як зовнішнього середовища, так і патогенних бактерій, але інфекційний процес розвивається далеко не в усіх випадках. Епітеліальні клітини піхви й шийки матки створюють фізичний

¹ FDR – співвідношення кількості хибнопозитивних результатів до загальної кількості позитивних результатів тесту; q -значення (значення p , скориговане за FDR), рівне 0,05, означає, що 5% значущих тестів призведуть до хибнопозитивних результатів (прим. ред.).

бар'єр для інфекції, а нормальна вагінальна флора забезпечує негостинне середовище для вторгнення патогенів, при цьому внесок антимікробних пептидів є значним через їхню здатність до загоєння ран, антиендотоксину активність, бактеріальну опсонізацію, інгібування протеїнази і згадану пряму участь у знищенні мікробів (рис. 1) [44].

У літературі описано дослідження, що підтверджують зв'язок між рівнем 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові та концентрацією LL-37 при різних клінічних ситуаціях [5, 16], водночас деякі автори такої кореляції не виявили [1, 19, 20]. Так, дослідження L. Frew et al. показало, що загальний рівень кателіцидину був значно вищим у зразках жінок із БВ порівняно з жінками з проміжною та нормальною флорою (середня його концентрація становила 0,35 нг/мг порівняно з 0,2 та 0,12 нг/мг відповідно). У цьому самому дослідженні було доведено, що в клітинних лініях ендо- та ектоцервікального епітелію експресія гена, який кодує вироблення кателіцидину, збільшувалася в присутності як 1,25-дигідроксिवітаміну D₃, так і 25-гідроксिवітаміну D₃. При цьому додавання препаратів, що містять зазначені речовини, посилювало вироблення кателіцидину LL-37 [19].

Показано, що використання вітаміну D у дозі 2000 МО/добу протягом 15 тижнів було ефективним методом лікування

безсимптомного БВ у жінок репродуктивного віку з дефіцитом цього вітаміну [39]. Водночас не припиняються спроби вивчення впливу саплементації вітаміну D на ризик рецидиву БВ.

Також є актуальним вивчення цього зв'язку у вагітних. Так, окремі дослідники звертають увагу на те, що асоційоване з БВ зниження вмісту 25-гідроксихолекальциферолу у вагітних підвищує ризик невиношування вагітності в 7 разів [6]. Також було доведено, що застосування вітаміну D у дозуванні 4400 МО/добу протягом вагітності поліпшує мікробіом піхви [26]. Проведений нами огляд літератури виявив розрізненість даних із цього питання – за деякими дослідженнями, що виявили зв'язок між низьким рівнем 25-гідроксихолекальциферолу у вагітних і розвитком БВ, не підтверджено зниження частоти виникнення або рецидиву БВ в результаті призначення препаратів вітаміну D [2, 13].

При цьому інші дослідження в невагітних жінок продемонстрували суперечливі результати. Одне рандомізоване контрольоване дослідження, яке вивчало ефективність добавок вітаміну D у поєднанні з метронідазолом для усунення БВ у невагітних жінок, не виявило позитивного ефекту вітаміну D [40]. Також, за даними окремих авторів, зв'язок між концентрацією 25-гідроксихолекальциферолу та БВ не був

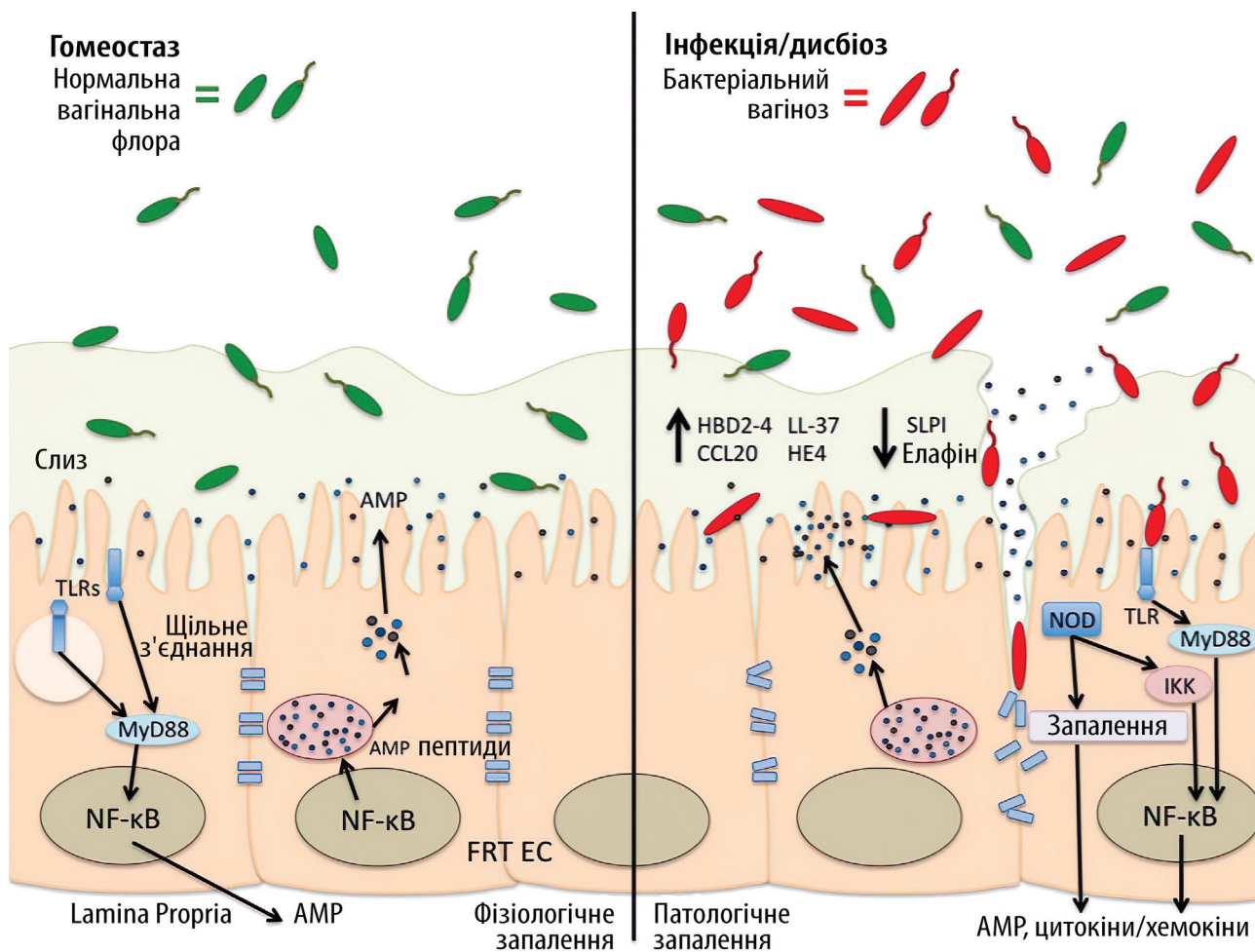


Рисунок 1. Вплив бактеріальних патогенів і запальних подразників на вироблення антимікробних пептидів [44, із доповненнями]
AMP – антимікробні пептиди.

статистично значущим [34]. В іншому дослідженні за участю 208 іранських жінок із БВ добавки вітаміну D у дозі 2000 МО/добу значно покращили відповідь на лікування БВ порівняно з плацебо (співвідношення шансів = 10,1) [39].

Отже, у науковій літературі зберігаються розбіжності в розумінні впливу дози саплементції вітаміну D на перебіг і, головне, рецидивування БВ, що робить актуальним ретельне вивчення цього питання на прикладі українських жінок (оскільки дослідження свідчать про певні особливості перебігу БВ і сприйнятливості до дефіциту вітаміну D у пацієнток різних національностей [18]).

Мета дослідження: оцінити ефект саплементції вітаміну D (препарат Олідетрим) у комплексній протирецидивній терапії БВ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 63 жінок репродуктивного віку із БВ та рівнем 25-гідроксिवітаміну D нижче за 75 нмоль/л, які звернулися до відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у 2021–2022 рр. Усі жінки дали інформовану згоду на участь у спостереженні, яке було виконане згідно з етичними принципами Гельсінської декларації.

Методом простої рандомізації жінки були поділені на дві групи залежно від схеми призначеної терапії:

- 1 група – основна (32 жінки) – призначали стандартну терапію (метронідазол по 500 мг двічі на добу впродовж 7 днів) із одночасним додаванням холекальциферолу (препарат **Олідетрим** виробництва фармкомпанії Polpharma) в дозуванні 4000 МО/добу та з подальшим продовженням його застосування по 2000 МО/добу до 6 місяців від початку спостереження (загальна доза холекальциферолу за 6 місяців дослідження становила 54 000 МО);
- 2 група – порівняння (31 жінка) – проводили лікування без додавання будь-якого препарату вітаміну D до стандартної схеми терапії та протягом наступних 6 місяців спостереження.

Критерієм включення до дослідження були скарги на аномальні вагінальні виділення зі специфічним запахом та наявність у пацієнтки ≥ 3 балів за критеріями БВ Амсея.

Рівень сироваткового кальцію у жінок під час спостереження визначався в межах 2,25–2,75 ммоль/л.

Згідно з критеріями виключення, до дослідження не входили вагітні чи жінки, які планують вагітність протягом 6 наступних місяців; жінки, які годують грудьми; пацієнтки із захворюваннями, що передаються статевим шляхом; сечокам'яною хворобою, гіперкальціємією, гіперкальціурією, онкологічними та ендокринними захворюваннями, туберкульозом, ВІЛ-інфекцією та індивідуальною гіперчутливістю до компонентів досліджуваного препарату.

Після лікування жінки надавали (під час огляду або поштою) заповнені анкети й самостійно зібрані вагінальні мазки через 1, 3 та 6 місяців від початку дослідження або до рецидиву БВ.

Оцінювання пофарбованих за Грамом мазків проводили шляхом мікроскопії відповідно до критеріїв Хей-Айсон, де

БВ відповідав III тип мазка (за якого превалюють морфотипи *Gardnerella spp.* або *Mobiluncus*, ключові клітини, а лактобацил мало або вони відсутні).

Первинною кінцевою точкою був рецидив БВ через будь-який інтервал після терапії – у такому разі учасницям пропонували повторне лікування.

Рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові визначали шляхом хемілюмінесцентного імуноаналізу, рівень кальцію – іонселективним методом до початку дослідження та на третій і шостий місяці спостереження. Як відомо, рівень 25-гідроксिवітаміну D вважається найкращим індикатором вітаміну D в організмі.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою статистичного пакета Stata 12 (ліцензійна версія). Первинна база за досліджуваними клінічними характеристиками пацієнток створена в Microsoft Excel. Для описової характеристики клінічних параметрів дослідження застосовували методи варіаційної статистики з визначенням характеристик частоти виявлення якісних ознак (кількість випадків та розподіл у %), середньої арифметичної (M) та стандартного відхилення (SD) для кількісних ознак. Оцінювання суттєвості (достовірності) різниці між групами за їхніми частотними характеристиками проводили за критерієм χ^2 і точним критерієм Фішера. Порівняння кількісних параметрів здійснювали за критерієм Вілкоксона – Манна – Вітні та t-критерієм. Вірогідність різниці між групами визначали при заданому максимальному рівні похибки не більше ніж 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік учасниць дослідження становив $35 \pm 4,1$ року (діапазон 19–46 років), середній індекс маси тіла в обстежених – $26,7 \pm 9,6$ кг/м². Серед причин звернення до клініки превалювали аномальні вагінальні виділення – 69,25% пацієнток; 30,75% жінок звернулися з інших причин (14,28% осіб звернулися з метою щорічного профілактичного огляду, а в 17,46% жінок БВ був діагностований під час прегравідарного консультування).

Більшість пацієнток (63,49%) мали вищу освіту, про БВ в анамнезі повідомили 47 (47,61%) жінок, 27 (42,86%) були курцями, а 16 (25,4%) практикували спринцювання до включення в дослідження. Презервативи були основним методом контрацепції для 27 (42,86%) жінок, а 18 (28,57%) використовували комбіновані пероральні контрацептиви як основний метод контрацепції. Серед запальних процесів в анамнезі переважали мікоплазмоз та хламідіоз у 18 (28,57%) жінок, гострокінцеві кондиломи – у 11 (17,47%), вірус простого герпесу типів 1 та 2 – у 9 (14,28%). Аномальний результат цитологічного мазка шийки матки (ASC-US (атипові клітини плоского епітелію неуточненого значення), LSIL (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня злоякісності)) був діагностований у 17 (26,98%) пацієнток.

Середній рівень вітаміну D у жінок обстежених груп на початку дослідження становив $46,03 \pm 3,35$ нмоль/л. Дефіцит вітаміну на момент початку дослідження (рівень 25-гідроксिवітаміну D нижчий за 50 нмоль/л) виявлений у 25 (39,68%) обстежених, серед них 12 (37,5%) пацієнток першої

та 13 (41,94%) жінок другої групи. Недостатній рівень вітаміну D (до 75 нмоль/л) був встановлений у 20 (62,5%) пацієток основної групи і 58,06% жінок групи порівняння.

Опитування учасниць обох груп перед початком лікування показало, що переважною скаргю була наявність патологічних вагінальних виділень (71,87% жінок основної групи проти 67,74% групи порівняння), що супроводжувались інтермітуючим свербіжем, печінням та диспареунією тривалістю від 1 тижня до 2 місяців.

Після завершення семиденного курсу базової терапії БВ усі учасниці дослідження зауважували нормалізацію характеру виділень і відсутність вагінального дискомфорту.

Відповідна позитивна динаміка спостерігалася через 7 днів терапії й під час гінекологічного огляду. Майже в усіх пацієток зникли характерні для БВ ознаки (рясний гомогенний наліт із характерним запахом, помірний набряк і гіперемія слизової піхви). Результати визначення кислотності вагінального секрету підтверджували наявність його зсуву в бік фізіологічних значень (з $4,89 \pm 0,21$ до $4,41 \pm 0,18$) у пацієток як основної групи, так і групи порівняння (з $5,1 \pm 0,31$ до $4,3 \pm 0,2$), $p > 0,05$.

Серед побічних ефектів у 19 (30,16%) пацієток спостерігалися незначна нудота та металевий присмак, що було пов'язано із застосуванням метронідазолу, але не вплинуло на комплаєнтність призначеної схеми лікування. Однак за місяць після закінчення лікування 4 (12,5%) пацієтки основної групи та 6 (19,36%) жінок групи порівняння зазначили відновлення симптомів – їм було запропоновано альтернативну схему терапії та рекомендовано приймання вітаміну D.

Особливо цікаві результати були отримані за більш тривалого спостереження на 12-му (3 місяці) та 24-му (6 місяців) тижнях саплементції вітаміну D (рис. 2).

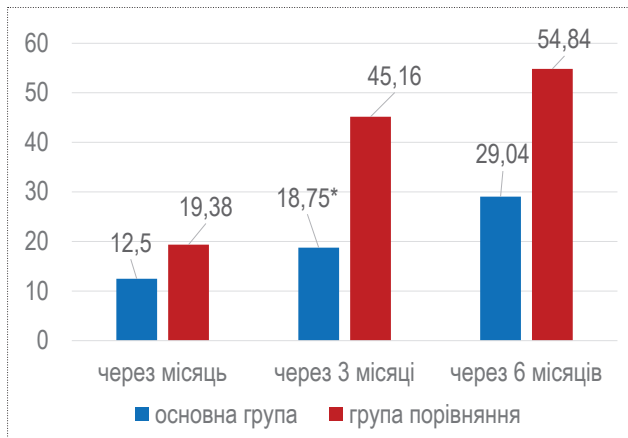


Рисунок 2. Частота рецидиву БВ після лікування в учасниць дослідження відповідно до критеріїв Амселя та Хей-Айсон (%)

* $p = 0,054$

Відсутність рецидиву БВ через 3 місяці спостереження зауважили 25 (78,12%) жінок основної групи та 16 (51,61%) осіб групи порівняння ($p = 0,054$), що було підтверджено результатами лабораторного дослідження згідно з критеріями Хей-Айсон. При цьому рівень сироваткового 25-гідроксिवітаміну D у пацієток першої групи зріс на 43,37% (із $43,38 \pm 4,9$ до $76,6 \pm 2,43$ нмоль/л, $t = 4,97$, $p = 0,001$), на відміну від

пацієток другої групи, у яких цей показник практично не відрізнявся від такого до початку дослідження ($49,09 \pm 5,1$ і $43,28 \pm 4,1$ нмоль/л відповідно, $t = 0,88$, $p > 0,05$) (рис. 3).

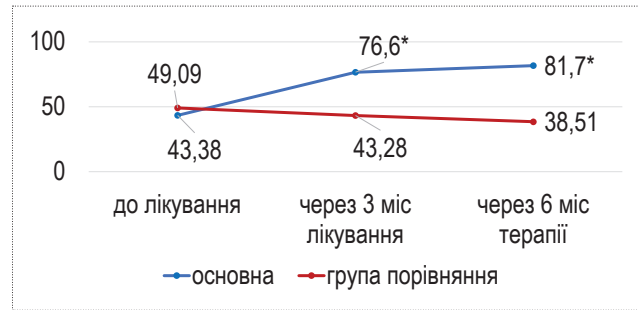


Рисунок 3. Рівень вітаміну D в учасниць дослідження, міжгрупова різниця (нмоль/мл)

* $p = 0,001$

Через 6 місяців спостереження клінічно відсутність скарг зауважували 24 (75,0%) пацієтки, однак лабораторно підтверджений нормальний стан вагінального мікробіому спостерігався у 22 (70,96%) осіб основної групи та в 14 (45,16%, $p = 0,07$) жінок групи порівняння. Продовження застосування вітаміну в дозі 2000 МО/добу протягом наступних 3 місяців спостереження продемонструвало підтримку рівня 25-гідроксिवітаміну D плазми крові в межах нормальних показників ($81,7 \pm 6,23$ нмоль/л у першій групі проти $38,51 \pm 5,43$ нмоль/л у другій групі, $t = 5,21$, $p = 0,001$).

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати щодо зниження частоти рецидивів БВ у пацієток із шестимісячною саплементцією вітаміну D можна пояснити особливістю ролі кателіцидину LL-37 у формуванні захисного бар'єра слизової піхви, адже саме цей антимікробний пептид здатен нейтралізувати ліпополісахариди, регулювати вивільнення цитокінів, активувати імунomodulatory гени, підвищувати регуляцію хемокінових рецепторів, індукувати дегрануляцію лаброцитів і пригнічувати утворення біоплівки.

Так, дослідження, проведене Dixon et al., продемонструвало позитивну кореляцію між рівнем hCAP18/LL-37 у плазмі й сироватковим 25-гідроксिवітаміном D серед осіб, у яких рівень цієї речовини у плазмі крові перевищував 80 нмоль/л [16]. Bhan та ін. теж виявили позитивну кореляцію між рівнями 25(OH)D у сироватці крові понад 80 нмоль/л та рівнем hCAP18/LL-37, а також зміни рівнів hCAP18/LL37 після лікування високими дозами вітаміну D [5].

Крім того, про можливість впливу вітаміну D на мікробіоценоз організму свідчить зменшення кількості лактобактерій у кишечнику лабораторних мишей при включенні рецепторів до вітаміну D [25, 35]. Водночас порушення нормального балансу мікрофлори піхви з підвищеним зростанням анаеробних бактерій призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, простагландинів і фосфоліпази A_2 , тоді як вітамін D здатен чинити протизапальну дію [12].

Окремі дослідження також свідчать, що вітамін D посилює регуляцію генів, які кодують експресію білків, що

відповідають за з'єднання епітеліальних клітин, стимулюючи проліферацію вагінального епітелію, що запобігає атрофії слизової оболонки та сприяє реалізації його бар'єрної функції. Крім того, лікування вітаміном D може сприяти залученню лейкоцитів до вагінального епітелію та модулювати антимікробну відповідь лейкоцитів після надходження до тканини [26, 32].

Вочевидь, підтримання достатнього рівня вітаміну D (у межах понад 80 нмоль/л) поліпшує вироблення антимікробних пептидів в епітелії статевих органів, забезпечуючи підтримку вагінальної мікробіоти, та сприяє зниженню частоти рецидивів БВ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adams, J.S., Ren, S., Liu, P.T., et al. "Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses." *J Immunol* 182 (2009): 4289–95. DOI: 10.4049/jimmunol.0803736
- Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronksley, P., et al. "Association between maternal serum 25-Hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes." *Obstetric Anesthesia Digest* 34.2 (2014): 115–6. DOI: 10.1136/bmj.f1169
- Amegah, A.K., Klevor, M.K., Wagner, C.L. "Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies." *PLoS One* 12.3 (2017): e0173605. DOI: 10.1371/journal.pone.0173605
- Azizieh, F., Alyahya, K.O., Raghupathy, R. "Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women." *J Inflamm Res* 9 (2016): 51–7. DOI: 10.2147/JIR.S103298
- Bhan, I., Camargo, C.A. Jr, Wenger, J., et al. "Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and human cathelicidin in healthy adults." *J Allergy Clin Immunol* 127.5 (2011): 1302–4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1097
- Bodnar, L.M., Krohn, M.A., Simhan, H.N. "Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy." *J Nutr* 139 (2009): 1157–61. DOI: 10.3945/jn.108.103168
- Bradshaw, C.S., Morton, A.N., Hocking, J., et al. "High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence." *J Infect Dis* 193 (2006): 1478–86. DOI: 10.1086/503780
- Cermisoni, G.C., Alteri, A., Corti, L., et al. "Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research." *Int J Mol Sci* 19.8 (2018): 2320. DOI: 10.3390/ijms19082320
- Chesney, R.W. "Vitamin D and the magic mountain: The anti-infectious role of the vitamin." *J Pediatr* 156 (2010): 698–703. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.002
- Christakos, S., Ajibade, D.V., Dhawan, P., et al. "Vitamin D: metabolism." *Endocrinol Metab Clin North Am* 39.2 (2010): 243–53. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.002
- Christakos, S., Dhawan, P., Benn, B., et al. "Vitamin D: molecular mechanism of action." *Ann NY Acad Sci* 1116 (2007): 340–8.
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A. "Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects." *Physiol Rev* 96.1 (2016): 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
- Christesen, H.T., Falkenberg, T., Lamont, R.F., et al. "The impact of vitamin D on pregnancy: A systematic review." *Acta Obstet Gynecol Scand* 91.12 (2012): 1357–67. DOI: 10.1111/aogs.12000
- Chu, T.W., Jhao, J.Y., Lin, T.J., et al. "Vitamin D in gynecological diseases." *J Chin Med Assoc* 84.11 (2021): 1054–9. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000607
- Cohen, C.R., Wierzbicki, M.R., French, A.L., et al. "Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis." *N Engl J Med* 382.20 (2020): 1906–15.
- Dixon, B.M., Barker, T., McKinnon, T., et al. "Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults." *BMC Res Notes* 24.5 (2012): 575. DOI: 10.1186/1756-0500-5-575
- Dunlop, A.L., Taylor, R.N., Tangpricha, V., et al. "Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy." *Infect Dis Obstet Gynecol* (2011): 216–7. DOI: 10.1155/2011/216217
- Dunlop, A.L., Jordan, S.L., Ferranti, E.P., et al. "Total and Free 25-Hydroxy-Vitamin D and Bacterial Vaginosis in Pregnant African American Women." *Infect Dis Obstet Gynecol* (2019): 9426795. DOI: 10.1155/2019/9426795
- Frew, L., Makieva, S., McKinlay, A.T., et al. "Human cathelicidin production by the cervix." *PLoS One* 9.8 (2014): e103434. DOI: 10.1371/journal.pone.0103434
- Gombart, A.F., Bhan, I., Borregaard, N., et al. "Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis." *Clin Infect Dis* 48 (2009): 418–24. DOI: 10.1086/596314
- Hanson, L., VandeVusse, L., Jerme, M., et al. "Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: a systematic review." *J Midwifery Womens Health* 61 (2016): 339–55. DOI: 10.1111/jmwh.12472
- Harvey, N.C., Holroyd, C., Ntani, G., et al. "Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review." *Health Technol Assess* 18.45 (2014): 1–190. DOI: 10.3310/hta18450
- Hensel, K.J., Randis, T.M., Gelber, S.E., et al. "Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis." *Am J Obstet Gynecol* 204 (2011): 41–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.013
- Hoe, E., Nathanielsz, J., Toh, Z.Q., et al. "Anti-inflammatory effects of vitamin D on human immune cells in the context of bacterial infection." *Nutrients* 8 (2016): 806–19. DOI: 10.3390/nu8102806
- Jarzębski, T., Baczyńska, M., Kalinka, J. "Potencjalna rola peptydów antydrobnoustrojowych oraz witaminy D w leczeniu Bacterial Vaginosis." *GinPolMedProject* 4.34 (2014): 42–52.
- Jefferson, K.K., Parikh, H.I., Garcia, E.M., et al. "Relationship between Vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy." *J Perinatol* 39.6 (2019): 824–36. DOI: 10.1038/s41372-019-0343-8
- Lorraine, F., Makieva, S., McKinlay, A.T.M., et al. "Human Cathelicidin Production by the Cervix." *PLoS One* 9.8 (2014): e103434. DOI: 10.1371/journal.pone.0103434
- McClelland, R.S., Balkus, J.E., Lee, J., et al. "Randomised trial of periodic presumptive treatment with high dose intravaginal metronidazole and miconazole to prevent vaginal infections in HIV-negative women." *J Infect Dis* 211 (2015): 1875–82. DOI: 10.1093/infdis/jiu818
- Mojtahedi, S.F., Mohammadzadeh, A., Mohammadzadeh, F., et al. "Association between bacterial vaginosis and 25-Hydroxy vitamin D: a case-control study." *BMC Infect Dis* 23.1 (2023): 208. DOI: 10.1186/s12879-023-08120-3
- Moore, K.R., Harmon, Q.E., Baird, D.D. "Serum 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Self-Reported Bacterial Vaginosis in a Prospective Cohort Study of Young African American Women." *J Womens Health (Larchmt)* 27.10 (2018): 1278–84. DOI: 10.1089/jwh.2017.6804
- Muzny, C.A., Sobel, J.D. "The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment." *Antibiotics (Basel)* 11.4 (2022): 500. DOI: 10.3390/antibiotics11040500
- Parker, L., Levinger, I., Mousa, A., et al. "Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Related to Protein Signaling Involved in Glucose Homeostasis in a Tissue-Specific Manner." *Nutrients* 8.10 (2016): 631. DOI: 10.3390/nu8100631
- Peebles, K., Vellozo, J., Balkus, J.E., et al. "High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Sex Transm Dis* 46.5 (2019): 304–11. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972
- Powell, A.M., Shary, J.R., Loudon, C., et al. "Association of Bacterial Vaginosis with Vitamin D in Pregnancy: Secondary Analysis from the Kellogg Pregnancy Study." *Am J Perinatol Rep* 9 (2019): 226–34. DOI: 10.1055/s-0039-1693163
- Qin, L.L., Lu, F.G., Yang, S.H., et al. "Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies." *Nutrients* 8.5 (2016): 301. DOI: 10.3390/nu8050301

ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження продемонстрували зниження частоти рецидивів БВ у жінок за умов підтримки нормального рівня вітаміну D, що дає змогу рекомендувати включення саплементатії холекальциферолу (препарат **Олідетрим**) до стандартної схеми лікування. У пацієнок із рецидивним БВ є доцільним проведення тривалого моніторингу сироваткового рівня вітаміну D з метою своєчасного призначення саплементатії.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

36. Ravel, J., Moreno, I., Simón, C. "Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease." *Am J Obstet Gynecol* 224.3 (2021): 251–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019
37. Redelinghuys, M.J., Geldenhuys, J., Jung, H., Kock, M.M. "Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities." *Front Cell Infect Microbiol* 10 (2020): 354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354
38. Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., et al. "2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge." *Int J STD AIDS* 29.13 (2018): 1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451
39. Taheri, M., Baheiraei, A., Foroushani, A.R., et al. "Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: a placebo-controlled randomized clinical trial." *Indian J Med Res* 141.6 (2015): 799–806. DOI: 10.4103/0971-5916.160707
40. Turner, A.N., Carr Reese, P., Fields, K.S., et al. "A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis." *Am J Obstet Gynecol* 211.5 (2014): 479. DOI: 10.1055/s-0039-1693163
41. Unemo, M., Bradshaw, C.S., Hocking, J.S., et al. "Sexually transmitted infections: challenges ahead." *Lancet Infect Dis* 17.8 (2017): e235–e279.
42. Vieira-Baptista, P., Stockdale, C.K., Sobel, J. "International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis." *Lisbon: Admedic* (2023). DOI: 10.59153/adm.rdtv.001
43. Wagner, C.L., Baggerly, C., McDonnell, S., et al. "Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates." *J Steroid Biochem Mol Biol* 155 (2016): 245–51. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.10.022
44. Yarbrough, V.L., Winkle, S., Herbst-Kralovetz, M.M. "Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications." *Hum Reprod Update* 21.3 (2015): 353–77. DOI: 10.1093/humupd/dmu065
45. Татарчук, Т.Ф. Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомими / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Кулагіна, Г.А. Петрова [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. — 2020. — № 3 (53). — С. 102–108.
- Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Petrova, G.A., et al. "Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns." *Reproductive endocrinology* 3.53 (2020): 102–8. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.53.102-108

САПЛЕМЕНТАЦІЯ ВІТАМІНУ D ПРИ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
Л.В. Кулагіна, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
Т.І. Кваша, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
Р.О. Мневцев, лікар-інтерн ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», асистент кафедри анатомії та патологічної фізіології ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка, м. Київ

Мета дослідження: оцінити ефект саплементції вітаміну D (препарат Олідетрим) у комплексній протирецидивній терапії бактеріального вагінозу (БВ) у жінок репродуктивного віку.
Матеріали та методи. До дослідження ввійшли 63 жінки репродуктивного віку із БВ та рівнем 25-гідроксिवітаміну D нижче за 75 нмоль/л, яких було розподілено на групи: основна група – 32 жінки, яким призначали стандартну терапію (метронідазол по 500 мг двічі на добу впродовж 7 днів) і холекальциферол (препарат Олідетрим) по 4000 МО/добу з подальшим продовженням його застосування по 2000 МО/добу до 6 місяців; група порівняння – 31 жінка, яка не приймала препарат вітаміну D під час стандартної терапії та протягом наступних 6 місяців спостереження. Після лікування жінки надавали заповнені анкети та самостійно зібрані вагінальні мазки через 1, 3 та 6 місяців після початку дослідження або до рецидиву БВ. Оцінювання пофарбованих за Грамом мазків проводили шляхом мікроскопії згідно з критеріями Хей-Айсон, де БВ відповідав III тип. Рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу до початку дослідження та на 3 і 6 місяці спостереження. Первинною кінцевою точкою був рецидив БВ через будь-який інтервал після лікування; у такому разі пацієнткам було запропоновано повторне лікування.
Результати. Дефіцит вітаміну D на початку дослідження виявлено у 12 (37,5%) пацієнток основної та 13 (41,94%) осіб групи порівняння, недостатній рівень – у 20 (62,5%) пацієнток основної групи і 58,06% жінок групи порівняння. Пацієнтки скаржилися на патологічні вагінальні виділення, свербіж, печіння та диспареунію тривалістю від 1 тижня до 2 місяців. Після завершення семиденного курсу базової терапії БВ усі учасниці зауважили нормалізацію характеру виділень і відсутність вагінального дискомфорту. Позитивна динаміка спостерігалася і під час гінекологічного огляду. Через місяць після лікування 4 (12,5%) учасниці основної та 6 (19,36%) жінок групи порівняння зазначили відновлення симптомів. Відсутність рецидиву БВ через 3 місяці зафіксовано у 25 (78,12%) жінок основної групи та 16 (51,61%) осіб групи порівняння ($p = 0,054$), що було підтверджено результатами лабораторного дослідження. При цьому рівень 25-гідроксивітаміну D у пацієнток основної групи зріс на 43,37% ($p = 0,05$), а в групі порівняння він не відрізнявся від початкового показника. Через 6 місяців скарги були відсутні у 24 (75,0%) пацієнток, однак лабораторно підтверджений нормальний стан вагінального мікробіому спостерігався у 22 (70,96%) учасниць основної та 14 (45,16%, $p = 0,07$) жінок групи порівняння. Продовження застосування вітаміну D у дозі 2000 МО/добу протягом наступних 3 місяців продемонструвало підтримку рівня 25-гідроксивітаміну D у межах нормальних значень ($81,7 \pm 6,23$ нмоль/л в основній групі проти $38,51 \pm 5,43$ нмоль/л у групі порівняння, $p = 0,05$).
Висновки. Виявлено зниження частоти рецидивів БВ у жінок за умов підтримки нормального рівня вітаміну D, що дає змогу рекомендувати включення саплементції холекальциферолу (препарат Олідетрим) до стандартної схеми лікування. У пацієнток із рецидивним БВ доцільно проводити тривалий моніторинг сироваткового рівня вітаміну D з метою своєчасного призначення саплементції.

Ключові слова: репродуктивний вік, бактеріальний вагіноз, протирецидивна терапія, холекальциферол, 25-гідроксивітаміну D.

VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN BACTERIAL VAGINOSIS

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAMS of Ukraine", Kyiv
L.V. Kalugina, MD, leading researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv
T.I. Kvasha, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv
R.O. Mnevets, intern, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; assistant, Anatomy and pathological physiology department, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

Research objectives: to evaluate the effect of vitamin D supplementation (Olidetrim) in the complex anti-relapse therapy of bacterial vaginosis (BV) in women of reproductive age.
Materials and methods. The study included 63 women of reproductive age with BV and with a level of 25-hydroxyvitamin D below 75 nmol/l, who were divided into groups: the main group included 32 women who were prescribed standard therapy (metronidazole 500 mg twice a day for 7 days) and cholecalciferol (Olidetrim) 4000 IU/day with subsequent continuation of its intake in a dose of 2000 IU/day for up to 6 months; the comparison group included 31 women, who were not intake vitamin D preparation during the standard therapy and during the next 6 months of observation. After treatment, women provided completed questionnaires and self-collected vaginal swabs 1, 3, and 6 months after beginning of the study or before BV relapse. Evaluation of Gram-stained smears was carried out by microscopy according to Hay/Ison criteria, where BV corresponded to type III. The level of 25-hydroxyvitamin D in blood serum was determined by the chemiluminescent immunoassay method before the start of the study and at 3 and 6 months of follow-up. The primary endpoint was BV recurrence at any post-treatment interval; the patients were offered a second treatment in this case.
Results. Vitamin D deficiency at the beginning of the study was detected in 12 (37.5%) patients of the main group and in 13 (41.94%) women of the comparison group, an insufficient level – in 20 (62.5%) patients of the main group and in 58.06% women of the comparison group. Patients complained of pathological vaginal discharge, itching, burning and dyspareunia lasting from 1 week to 2 months. At the seven-day course of basic BV therapy all participants noted the normalization of discharge and the absence of vaginal discomfort. Positive dynamics were also observed according to the gynecological examination. One month after the treatment, 4 (12.5%) participants of the main and 6 (19.36%) women of the comparison group noted the recovery of symptoms. Absence of BV recurrence after 3 months was noted by 25 (78.12%) women of the main group and 16 (51.61%) women of the comparison group ($p = 0.054$), that was confirmed by the laboratory tests. At the same time, the level of 25-hydroxyvitamin D in the main group increased by 43.37% ($p = 0.05$), and in the comparison group it did not differ from the initial level. There were no complaints in 24 (75.0%) patients after 6 months, however, a laboratory-confirmed normal state of the vaginal microbiome was observed in 22 (70.96%) participants of the main group and in 14 (45.16%, $p = 0.07$) women of the comparison group. Continuation of vitamin D intake at a dose of 2000 IU/day for the next 3 months demonstrated maintenance of the 25-hydroxyvitamin D level within normal values (81.7 ± 6.23 nmol/l in the main group vs. 38.51 ± 5.43 nmol/l in comparison group, $p = 0.05$).
Conclusions. A decrease in the frequency of BV recurrences in women during support a normal level of vitamin D was found, which allows recommending the inclusion of cholecalciferol supplementation (Olidetrim) in the standard treatment. In patients with recurrent BV a long-term monitoring of the serum level of vitamin D is advisable in order to timely prescribe supplementation.

Keywords: reproductive age, bacterial vaginosis, anti-relapse therapy, cholecalciferol, 25-hydroxyvitamin D.