

Оценка микрофлоры влагалища у женщин с бактериальным вагинозом после проведенного лечения с целью определения его эффективности

В.А. Товстановская, А.Е. Алаторских, Фаранак Парсай

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Цель исследования: путем оценки качественного и количественного состава микрофлоры влагалища, а также сравнительной характеристики разных методов лечения, определить эффективность проведенного лечения.

Материалы и методы. Использование клинического, бактериоскопического, качественного и количественного методов полимеразной цепной реакции для определения условно-патогенной и патогенной флоры урогенитального тракта.

Результаты. Доказана важность определения состава и количественного соотношения микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе (БВ) для подбора персонализированной терапии. Разработан оптимальный диагностический алгоритм БВ для оптимизации выбора этиотропной терапии.

Заключение. Согласно результатам проведенного обследования доказано, что пациентки, получившие персонализированную терапию с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов, ассоциированных с БВ, и их количества, имели стойкую эффективность лечения в 97,5% случаев, что свидетельствует о видимом преимуществе персонализированной терапии над стандартной двухэтапной терапией.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, микробиоценоз, эффективность лечения.

Бактериальный вагиноз (БВ) – инфекционный невоспалительный мультифакторальный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа и характеризующийся качественным и количественным изменением микробиоценоза, проявляющийся чрезвычайно высокой концентрацией облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов и резким снижением или отсутствием лактобацилл в отделяемом влагалища [9, 10].

Данные о заболеваемости женщин БВ различны, так как они как зависят от структуры исследуемых популяций, характера применяемых методов диагностики, трактовки клинических проявлений данного заболевания и других факторов [8, 9]. Среди женщин репродуктивного возраста БВ диагностируют с частотой от 4% до 87% [1,3] в зависимости от обследуемого контингента. Однако определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что у 1/3 женщин это заболевание протекает бессимптомно [11].

Причины бессимптомного течения не ясны, однако возможно, что характер течения и степень выраженности БВ зависят от преобладания определенных видов микроорганизмов, а также от особенностей местного иммунитета влагалища.

В норме во влагалище существуют достаточно надежные механизмы защиты от инвазии патогенных возбудителей [12]. Это в первую очередь микробиоценоз влагалища, который посредством ряда механизмов, таких, как создание кислой среды, конкуренция на уровне пищевых субстанций, предотвращает возможность размножения патогенной анаэробной микрофлоры [2, 14, 13]. Установлено, что ведущее место в вагинальном микроценозе здоровых женщин репродуктивного возраста занимают НО-продуцирующие лактобактерии, на долю которых прихо-

дится 95–98% всей микрофлоры влагалища [8]. Лактобактерии – палочковидные бактерии, относятся к так называемой флоре Doderlein и занимают доминирующее положение во влагалище у здоровых женщин. В норме их уровень достигает концентрации 107–109 КОЕ/мл отделяемого влагалища. К типичным представителям лактофлоры относятся *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* и *L. casei*. По биохимическим свойствам лактобактерии относятся к облигатно-анаэробным бактериям. При этом они, как правило, устойчивы к кислороду (аэротолерантны) [15].

Колонизируя эпителий влагалища, лактобактерии препятствуют контаминации вагинального тракта экзогенными микроорганизмами и ограничивают излишний рост бактерий, постоянно присутствующих во влагалище, обеспечивая колонизационную резистентность. Важным фактором, необходимым для эффективной колонизации, является высокая способность лактобактерий к адгезии на поверхности клеток вагинального эпителия. Причем различные штаммы лактобактерий обладают специфической адгезией к определенным эпителиоцитам. Так, вагинальные штаммы лактобактерий проявляют высокий уровень адгезии только к вагинальному эпителию.

Антибактериальная активность лактобактерий обусловлена рядом факторов. Прежде всего она связана с выработкой лактобактериями в процессе брожения молочной и других органических кислот. Молочная, уксусная, а также летучие жирные кислоты образуются из углеводов (гликогена) в результате их ферментации до алифатических жирных кислот, которые обеспечивают поддержание низкого значения pH (3,8–4,5) во влагалище и являются важнейшим контролирующим механизмом, препятствующим колонизации патогенными бактериями этой экологической ниши.

Вторым механизмом антагонистической активности лактобактерий является способность некоторых штаммов лактобактерий продуцировать перекись водорода. Лактобактерии, обладающие этим свойством, эффективно противостоят колонизации влагалища бактериями, которые играют наиболее важную роль при дисбиотических нарушениях микрофлоры влагалища.

Некоторые штаммы лактобактерий способны продуцировать и другие антибактериальные агенты, такие, как лизоцим, лактадины и др. [15].

Помимо количества лактобактерий на качество биоценоза влияет соотношение разных видов лактобактерий [8, 16]. Всего было идентифицировано около 20 видов лактобацилл, способных колонизировать урогенитальный тракт женщин. Доминирует же обычно один из четырех видов, каждый из которых ранее было принято относить к совокупному виду *L. acidophilus*, а именно: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* или *L. iners*. Количество других видов лактобактерий, как правило, незначительно. *L. crispatus* и *L. jensenii* значительно активнее продуцируют перекись водорода – мощный защитный фактор – в сравнении с *L. gasseri* и *L. iners*. При этом именно *L. gasseri* и *L. iners* в качестве доминантов в 4 раза чаще обнаруживаются у женщин, страдающих бактериальным вагинозом [17, 18]. При недоста-

точном количестве штаммов лактобактерий *L. crispatus* и *L. jensenii* закономерно снижается концентрация молочной кислоты (конечного продукта распада гликогена, их основной пищи) и кислотность вагинальной среды.

При БВ резко снижено количество лактобацилл или они отсутствуют, а доминируют условно-патогенные микроорганизмы, в первую очередь облигатно-анаэробные виды [10, 2, 19]. К БВ-ассоциированным микроорганизмами относятся бактерии родов *Prevotella* (*Bacteroides*), *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* [20, 21].

Уровень облигатных анаэробов при БВ может увеличиваться в 1000 раз и более, не вызывая при этом классической картины воспаления, что связывают с нарушениями функциональной активности лейкоцитов в присутствии, в частности, *G. vaginalis* [22]. *G. vaginalis* производят дополнительные факторы агрессии – ваголизин, цитотоксически активный в отношении эпителиальных клеток влагалища и клеток шейки матки и усиливающий активность гарднерелл в 256 раз [23]. *G. vaginalis* – холестеринзависимый цитолизин, и в условиях недостаточной кислотности (при pH 4,5–6,0) его выработка происходит в 6 раз активнее, чем при pH ≤4,5 [24, 25]. Интенсивный цитолиз вагинального эпителия, происходящий вследствие его колонизации бактериями рода *Bacteroides*, обеспечивает избыток углеводов (в том числе гликогена), расщепление которых идет по пути маслянокислого брожения и образования короткоцепочечных жирных кислот: сукцината, ацетата, бутирата. Последние не только создают замкнутый круг, еще больше усиливая деструкцию эпителиальных клеток влагалища и защелачивая среду, но и обладают иммуномодулирующим эффектом, ингибируя хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность, препятствуя развитию воспалительной реакции [26].

В случае увеличения колонизации *G. vaginalis* и последующей их адгезии на клетки вагинального плоского эпителия происходит формирование «ключевых клеток» [27]. «Ключевые клетки» представляют собой отторгшиеся от эпителиальной выстилки интактные или литически измененные клетки, колонизированные *G. vaginalis*, которые покрывают всю поверхность эпителиальных клеток в виде облака, а в наиболее клинически выраженных случаях заполняют собой все внутриклеточное пространство [28].

Одним из основополагающих причин, влияющих на патогенез БВ, являются иммунные нарушения как на местном, так и на системном уровне. Характерными нарушениями гуморального звена иммунитета [29] являются увеличение концентрации в крови больных IgG, IgM, трансферрина и повышение реакции торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином. Изменения в местном иммунитете влагалища характеризуются снижением концентрации IgA, секреторного IgA (sIgA), C₃-компонента комплемента при увеличении IgM и трансферрина.

Цитокиновый статус пациенток при БВ [30, 31] характеризуется почти двукратным увеличением каждого из провоспалительных цитокинов IL2, IL6, TNF-α, что свидетельствует об активации медиаторного каскада под воздействием ЛПС при БВ. При этом у женщин с БВ и здоровых пациенток уровни IL1β; IL4; IL8; IL10 статистически значимо не отличаются [32].

Цель исследования: путем оценки качественного и количественного соотношения между представителями нормобиоты и условно-патогенной микробиоты влагалища, а также сравнительной характеристики разных методов терапии, определить эффективность проведенного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено клинико-лабораторное обследование 130 пациенток, тщательно собран гинекологический анамнез, изучены особенности экстрагенитальной патологии.

Обследование проводили с 2014 по 2015 г. на базе женской

консультации по ул. Саксаганского, 100, и гинекологического отделения КГБ № 18 г. Киева. Лабораторные исследования клинических материалов выполняли в медицинских лабораториях ДЛА и Синево.

С целью разработки эффективного метода лечения БВ пациентки были разделены на 3 группы:

В I группе, состоявшей из 40 больных, у которых диагноз БВ был установлен на основании критериев Амсея, терапию проводили препаратами метронидазола, по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней.

Препарат метронидазола (*Metronidazolium*) – противопаразитарный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий. Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа* spp., а также облигатных анаэробов *Bacteroides* spp. (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). МПК для этих штаммов составляет 0,125–6,25 мкг/мл. В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу). К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергично с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов, увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции, стимулирует репаративные процессы [5].

Во II группе – 40 пациенток, у которых диагноз БВ был установлен аналогично I группе, терапию проводили тинидазолом 2 г per os 1 раз в день в течение 2 дней.

Препарат тинидазола (*Tinidazolium*) – препарат подавляет развитие *Trichomonas vaginalis* (вида простейших /одноклеточных/ организмов, паразитирующих в органах мочеполовой системы человека; передаются, как правило, половым путем), *Entamoebahistolitica* (вида амёб – простейших /одноклеточных/ организмов – вызывающего инфекционное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением толстой кишки с образованием язв) и лямблий (вида простейших /одноклеточных/ организмов, паразитирующих в тонкой кишке человека). При приеме внутрь быстро всасывается и из-за высокой липофильности (средства к жирам) легко проникает в трихомонады (одноклеточные паразиты). Препарат накапливается в крови и медленно выводится из организма почками за счет обратного всасывания в почечных канальцах [5].

В III группе – 40 пациенток, у которых диагноз БВ был верифицирован выполнением исследования фемофлор 16, терапию подбирали в зависимости от состава анаэробной или аэробной микрофлоры влагалища. Метронидазол по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней/ тинидазол 2 г per os 1 раз в день в течение 2 дней или клиндамициновый крем 2%, 1 аппликация (5 г) на ночь в течение 7 дней.

Клиндамициновый крем 2% – действующее вещество клиндамицин (в форме фосфата).

Клиндамицина фосфат неактивен *in vitro*, но быстро гидролизует *in vivo* с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью. Клиндамицин ингибирует синтез белков в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом, оказывает бактериостатическое

Влияние различных способов лечения на характер влагалищных выделений, контроль через 11 дней, 1 и 6 мес после лечения

Характеристика выделений из влагалища	I группа (n=40)			II группа (n=40)			III группа (n=40)		
	После лечения			После лечения			После лечения		
	11 дней	1 мес	6 мес	11 дней	1 мес	6 мес	11 дней	1 мес	6 мес
Обильные	1 (2,5%)	4 (10%)	7 (18%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)	8 (20%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
Умеренные	3 (7,5%)	3 (7,5%)	5 (13%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	6 (15%)	2 (5%)	2 (5%)	5 (13%)
Скудные	36 (90%)	33 (83%)	28 (70%)	36 (90%)	34 (85%)	26 (65%)	37 (93%)	37* (93%)	32** (80%)

Примечание: * – разница статистически достоверна ($p < 0,005$) по эффективности лечения, контроль лечения через 1 мес, в III группе по отношению к I и II группам.
 ** – разница статистически достоверна ($p < 0,005$) по эффективности лечения, контроль лечения через 6 мес, в III группе по отношению к I и II группам.

действие, а в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов – бактерицидное.

В условиях *in vitro* к клиндамицину чувствительны следующие микроорганизмы, вызывающие бактериальные вагинозы: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* [6].

После проведения этиотропной антибактериальной терапии назначался препарат, в состав которого входили *Lactobacillus acidophilus*, эстриол и лактоза, в течение 7 дней по 1 влагалищной таблетке на ночь.

Lactobacillus acidophilus являются непатогенными бактериями, формирующими здоровую микрофлору влагалища. Они выполняют во влагалище защитную функцию за счет создания кислой pH внутренней среды, которая является неблагоприятной для развития и размножения патогенных микроорганизмов. *Lactobacillus acidophilus* обладают способностью ферментировать гликоген эпителия влагалища до молочной кислоты. В результате во влагалище поддерживается pH 4–4,5, которая не только неблагоприятна для патогенных микроорганизмов, но и является оптимальной для жизнедеятельности *Lactobacillus acidophilus*. Бактерии, входящие в состав препарата, в процессе жизнедеятельности также вырабатывают бактериоцины и перекись водорода, которые оказывают бактерицидный эффект относительно патогенной микрофлоры. Эстриол – синтетизированное соединение, по действию аналогичен эндогенным гормонам человека, которые вырабатываются яичниками. Не оказывает влияния на эндометрий, действует только на эпителий слизистой оболочки влагалища. Стимулирует размножение и рост клеток эпителиальной части слизистой оболочки влагалища, существенно улучшая состояние вагинального эпителия. В результате зрелый эпителий влагалища является не только природным барьером на пути инфекций, но и содержит гликоген, необходимый для нормальной жизнедеятельности *Lactobacillus acidophilus*. Препарат за счет введения во влагалище экзогенного эстриола и *Lactobacillus acidophilus* приводит к нормализации микрофлоры влагалища, снижает риск развития местных инфекций, улучшает состояние слизистой оболочки. Входящая в состав препарата лактоза также ферментируется *Lactobacillus acidophilus* до молочной кислоты. Препарат действует местно и не имеет системного действия. Высвобождение активных компонентов препарата происходит постепенно с распадом таблетки. Действие начинается через несколько часов после введения препарата. Эстриол при интравагинальном применении всасывается в кровь, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 3 ч после введения. Эстриол не кумулируется в организме. Не влияет на эндогенную выработку эстрогенных гормонов, так как эндогенный аналог эстриола является конечным звеном в процессе метаболизма эстрогенных гормонов [5].

Терапию в 2 группах проводили согласно «Рекомендациям по лечению заболеваний, передающихся половым путем» (2015) и по окончании основного курса выполняли реабилитационный интравагинальный курс пробиотиками в течение 7 дней.

После проведенного лечения проводили оценку эффективности на 11-й день, через 1 и 6 мес, а также по предъявлению жалоб.

Определяли наличие специфических выделений из влагалища (жидкие и однородные); выполняли аминный тест с добавлением капли 10% гидроксида калия к капле отделяемого из влагалища на предметном стекле; измеряли pH влагалищной жидкости и проводили анализ микроскопии урогенитальных мазков на «ключевые клетки». Лабораторные показатели при микроскопическом исследовании влагалищного содержимого: количество лейкоцитов и эпителиальных клеток в поле зрения, наличие/отсутствие ключевых клеток, исследование фемофлор 16. Технология фемофлор основана на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в режиме реального времени», что позволяет получить самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин. В том числе позволяет исследовать трудно культивируемые анаэробы [4].

Также учитывали наличие лактобацилл при микроскопическом исследовании влагалищного содержимого через 1 мес по окончании терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе наблюдений было установлено, что клиническая картина на фоне различных методов лечения имела различную динамику. Прежде всего, отмечали выраженность основных жалоб – выделения из половых путей, как правило, обильные и с неприятным «рыбным» запахом (табл. 1).

Если до начала лечения обильные выделения отмечались практически у всех пациенток, то после лечения – через 11 дней нормализация выделений в I и II группах была у 36 (90%) пациенток, в III группе – у 37 (93%), разница статистически достоверна, $p > 0,005$. Выявленные после лечения единичные случаи в 3 группах пациенток с обильными выделениями связаны с имеющейся резистентностью микроорганизмов, ассоциированных с БВ к проводимому лечению. При контроле через 1 мес после лечения преобладали пациентки со скудными выделениями – в I группе у 33 (83%) пациенток, во II группе – у 34 (85%) и в III группе – у 37 (93%). При контроле эффективности лечения через 6 мес увеличилась частота выявления пациенток с обильными выделениями – в I группе у 8 (20%) пациенток, во II группе – у 7 (18%) и в III группе – у 3 (7,5%). Эти данные свидетельствуют о лучшей эффективности лечения, проведенного в III группе по сравнению с I и II группами, $p < 0,005$, меньшее количество рецидивов при практически одинаково встречающейся резистентности микроорганизмов, ассоциированных с БВ в 3 группах.

Относительно выраженности таких симптомов, как зуд, жжение, отек, оценку выполняли только через 11 дней после лечения (табл. 2).

Достоверных отличий в частоте проявления зуда, жжения и отека при проведении контроля эффективности лечения через 11 дней между группами не выявлено. Во всех группах наблюдалось достоверное их снижение в процессе лечения ($p < 0,01$).

Проводили оценку pH выделений через 11 дней, 1 и 6 мес после лечения. Сравнивали, у какого количества пациенток каждой группы наблюдалось увеличение pH влагалищных вы-

Встречаемость воспалительноподобных реакций вульвы, влагалища и шейки матки через 11 дней после лечения

Показатель	I группа (n=40)	II группа (n=40)	III группа (n=40)
<i>Вульвит</i>			
Нет	38 (95%)	38 (95%)	39 (97,5%)
Слабый	1 (2,5%)		1 (2,5%)
Умеренный	1 (2,5%)	2 (5%)	
Сильный			
<i>Вагинит</i>			
Нет	37 (92,5%)	38 (95%)	39 (97,5%)
Слабый	1 (2,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Умеренный	2 (5%)		
Сильный			
<i>Цервицит</i>			
Нет	39 (97,5%)	39 (97,5%)	40 (100%)
Слабый	1 (2,5%)	1 (2,5%)	
Умеренный			
Сильный			

делений более 4,5 (рис. 1). Различия pH влагалища после лечения в I и II группах по сравнению с III группой оказались статистически достоверными ($p < 0,001$)

Таким образом, в I и II группах количество пациенток с повышенным pH более 4,5 прогрессивно увеличивалось с увеличением периода после проведенного лечения от 3 (7,5%) и 2 (5%) пациенток соответственно через 11 дней после лечения и до 8 (20%) и 7 (18%) через 6 мес после лечения. В III группе, где лечение подбиралось с учетом выявленной микрофлоры, ассоциированной с БВ, рецидив имел место только у 2 (5%) пациенток, с учетом 1 случая резистентности к проводимой терапии.

Проводили оценку аминного теста. Аминовый тест был положительным через 11 дней после лечения у 3 (7,5%) женщин I группы, 2 (5%) II группы и 1 (2,5%) III группы. При контроле через 1 мес количество пациентов увеличилось до 5 (12,5%) и 4 (10%) в I и II групп соответственно и через 6 мес до 9 (23%) и 10 (25%) пациенток соответственно. В III группе сравнения через 1 месяц положительный аминный тест был только у 1 (2,5%) пациентки и через 6 мес у 3 (7,5%). Различия данных по частоте положительного аминного теста в I и II группах по сравнению с III группой были статистически значимыми ($p < 0,001$), что свидетельствует о лучшей эффективности лечения в III группе (рис. 2).

Эти данные подтверждаются результатами микроскопического исследования мазка, согласно которым «ключевые клетки» после окончания терапии, через 11 дней, были обнаружены в единичных случаях в каждой группе и связаны с резистентностью микроорганизмов к проводимой терапии (рис. 3).

«Ключевые клетки» были обнаружены через 1 мес после лечения в I, II группах у 4 (10%) и 3 (7,5%) пациенток, через 6 мес – у 7 (18%) и 8 (20%) пациенток соответственно, тогда как в III группе сравнения был только 1 (2,5%) случай через 6 мес после лечения. Различия данных по частоте выявления «ключевых клеток» в I, II группах по сравнению с III группой статистически значимы ($p < 0,01$).

Таким образом, во всех трех группах отмечалась положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений и других жалоб, нормализации pH влагалища, отрицательном аминном тесте, снижения частоты выявления «ключевых клеток». Однако статистически значимая нормализация показателей, соответствующих критериям Амсея, была у пациенток III группы, что свидетельствует об эффективности персонализированной терапии с учетом микрофлоры влагалища, ассоциированной с БВ.

Учитывая, что за истинно положительный результат БВ

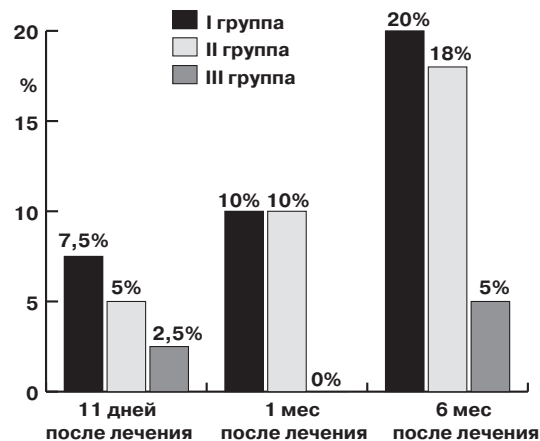


Рис. 1. Показатели pH > 4,5 влагалищных выделений у женщин исследуемых групп после лечения

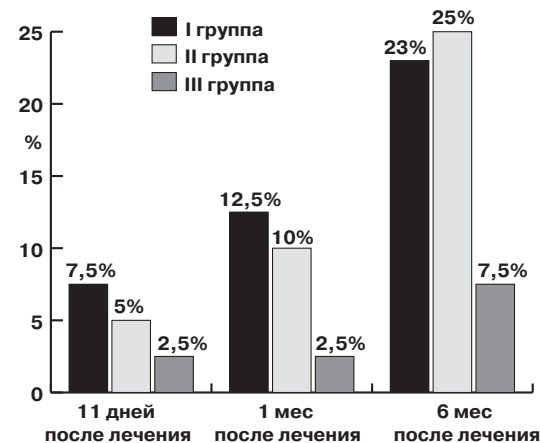


Рис. 2. Положительный аминный тест влагалищных выделений у женщин исследуемых групп после лечения

принимались показатели состава микрофлоры влагалищных выделений согласно исследованию фемофлор 16, всем пациенткам на этапах контроля эффективности лечения проводили это исследование. Этот способ позволил выполнить количест-

венную оценку роста микроорганизмов на питательных средах и определить соответствие критериям нормобиоты урогенитального тракта у пациенток после лечения:

1) общая микробная обсемененность – не превышает 10^6 – 10^8 КОЕ/мл;

2) абсолютно преобладают лактобациллы, более 80%;

3) условно-патогенные микроорганизмы определяются в низком титре (10^4 КОЕ/мл) или отсутствуют (рис. 4).

В первую очередь проводили оценку состояния дисбиоза влагалища на основе соотношения лактобактерий к условно-патогенной флоре. Нормоценоз, при количестве лактобактерий более 80%, умеренный дисбиоз – лактобактерий от 20% до 80% и выраженный дисбиоз – лактобактерий менее 20%.

Таким образом, через 11 дней после лечения у 4 (10%) женщин I группы, 3 (7,5%) – II группы и 1 (2,5%) – III группы имел место умеренный дисбиоз влагалищных выделений, при отрицательных критериях Амсея. Через 1 и 6 мес после лечения количество пациенток с умеренным дисбиозом в I и II группах увеличилось до 5 (13%) и 4 (10%) соответственно, тогда как в III группе сравнения умеренный дисбиоз имел место в 1 (2,5%) случае. Количество пациенток с выраженным дисбиозом было больше, чем используя данные критерия Амсея. И так, в I, II группах через 11 дней после лечения выраженный дисбиоз встречался у 3 (7,5%) и 4 (10%) женщин, через 1 мес – у 6 (15%) и 5 (13%) пациенток и через 6 мес – у 12 (30%) и 10 (25%) обследуемых соответственно. Тогда как в III группе была только 1 (2,5%) пациентка с выраженным дисбиозом при контроле эффективности через 11 дней после лечения и 6 мес, разница с основными группами I и II статистически достоверна ($p < 0,01$).

Анализ результатов аэробной и анаэробной условно-патогенной микрофлоры позволил установить, что нет определенного вида микроорганизма, который характерен только для БВ. Все группы микроорганизмов были выявлены в каждой группе женщин, однако концентрация облигатных анаэробов занимала доминирующую позицию у женщин с рецидивом БВ (рис. 5).

При анализе количественного содержания выявленных микроорганизмов было установлено, что чаще других практически во всех ассоциациях микроорганизмов встречается *Gardnerella vaginalis* – до 96%, затем *Atopobium vaginae*. Было характерным выявление *Atopobium vaginae* до 82% случаев при контроле эффективности лечения через 11 дней, все случаи резистентности к проведенной терапии. При контроле лечения через 1 и 6 мес *Atopobium vaginae* выявляли у 1/3 пациенток в ассоциации с другими микроорганизмами. *Fusobacterium* spp. стабильно определялся приблизительно в 42% случаев БВ после лечения. На 4-м и 5-м местах по частоте встречаемости в ассоциации микроорганизмов, ассоциированных с развитием БВ были *Peptostreptococcus* spp. и *Mobiluncus* spp. – 20–30% и реже встречалась *Eubacterium* spp. – до 20%.

БВ-ассоциированные микроорганизмы не отличаются высокой специфичностью и встречались и у здоровых женщин в низких концентрациях. Частота выявления ассоциаций аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалищном отделяемом пациенток трех групп достоверно не отличалась друг от друга, $p > 0,05$.

Таким образом, формирование микроценоза влагалища после лечения зависело от характера проводимой терапии. В целом во всех трех группах удалось добиться снижения колонизации эпителия влагалища анаэробными микроорганизмами, ассоциированными с БВ, и усилить представительство там лактобактерий. Однако как в количественном, так и в качественном отношении использование клиндамицинового крема 2% имело преимущества: среднее количество лактобактерий оказалось на порядок выше, а видовое представительство – лучше по сравнению с группами, где использовали препараты метронидазола и тинидазола по стандартной схеме лечения.

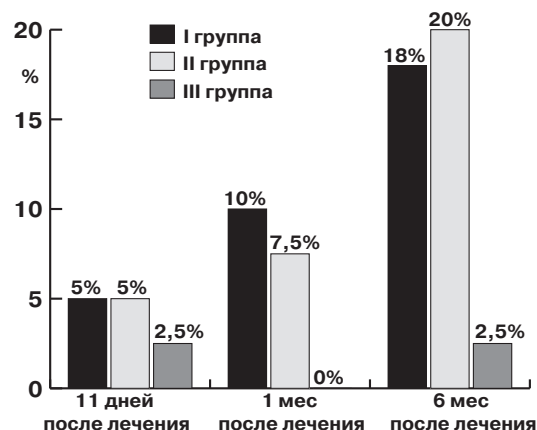


Рис. 3. Частота выявления «ключевых клеток» при микроскопии мазка пациенток после лечения

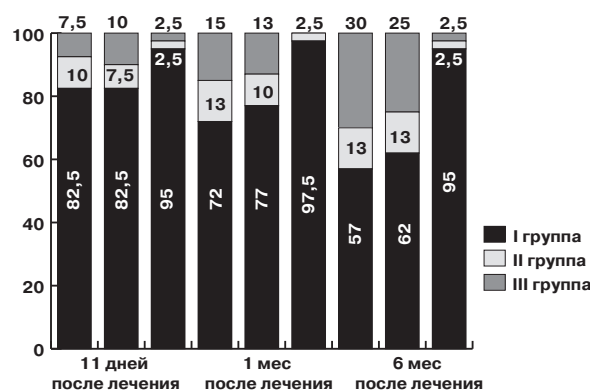


Рис. 4. Оценка нормобиоты влагалища у пациенток после лечения

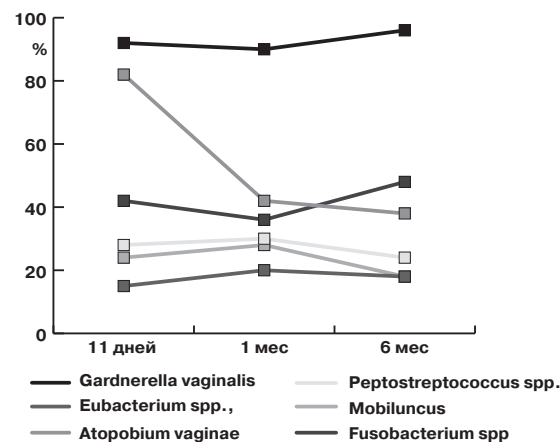


Рис. 5. Наиболее часто выявляемые строгие анаэробы у пациенток всех групп после лечения

ВЫВОДЫ

Согласно результатам проведенного обследования можно сделать вывод, что стандартная двухэтапная схема лечения БВ, диагностированного на основании трех или четырех положительных критериях Амсея, является необходимой, однако она не обеспечивает адекватную колонизационную резистентность влагалища. По результатам доказано, что пациентки, получившие персонализированную терапию, с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов, ассоциированных с БВ и их количества имели стойкий эффект лечения в 97,5% случаев.

Оцінювання мікрофлори піхви у жінок з бактеріальним вагінозом після проведеного лікування з метою визначення його ефективності
В.О. Товстановська, А.Є. Алаторських, Фаранак Парсал

Evaluation of microflora of the vagina in women with bacterial vaginosis after treatment to determine its effectiveness
V.A. Tovstanovska, A.E. Alatorskyh, Faranak Parsal

Мета дослідження: шляхом оцінювання якісного та кількісного складу мікрофлори піхви, а також порівнювальної характеристики різних методів лікування, визначити ефективність проведеного лікування.

Матеріали та методи. Використання клінічного, бактеріо-оскопічного, якісного і кількісного методів полімеразної ланцюгової реакції для визначення умовно-патогенної і патогенної флори урогенітального тракту.

Результати. Доведено важливість визначення складу і кількісного співвідношення мікробиоти піхви при бактеріальному вагінозі (БВ) для підбору персоналізованої терапії. Розроблено оптимальний діагностичний алгоритм БВ для оптимізації вибору етіотропної терапії.

Заключення. Згідно з результатами проведеного обстеження доведено, що пацієнтки, які отримали персоналізовану терапію з урахуванням чутливості виявлених мікроорганізмів, асоційованих з БВ, та їхньої кількості, мали стійку ефективність лікування у 97,5% випадків, що свідчить про вагомий перевагу персоналізованої терапії над стандартною двоетапною терапією.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, мікробиоценоз, ефективність лікування.

Objective: evaluation by qualitative and quantitative composition of microflora of the vagina and comparable characteristics of different treatments to determine the effectiveness of the treatment.

Materials and methods. Using clinical, microscopy, qualitative and quantitative polymerase chain reaction methods for the determination of conditionally pathogenic and pathogenic flora of the urogenital tract.

Results. It proved the importance of determining the composition and quantitative ratio of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis (BV) for the selection of personalized therapy. An optimal diagnostic algorithm for optimizing the choice of BV causal treatment.

Conclusion. According to the results of the survey demonstrated that patients receiving personalized therapy, taking into account the sensitivity of the identified micro-organisms associated with BV and their amounts were stable efficacy of treatment in 97.5% of cases, which indicates the visible personalized therapy advantage over the standard two-step treatment.

Keywords: bacterial vaginosis, microbiocenosis, the effectiveness of treatment.

Сведения об авторах

Товстановская Валентина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, КМКЛ № 18, булл. Шевченко, 17

Алаторских Анастасия Евгеньевна – НМУ имени А.А. Богомольца, 03055, г. Киев, проспект Победы, 34. E-mail: AmberInviat@gmail.com

Фаранак Парсай – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, КМКЛ № 18, булл. Шевченко, 17

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Аксенова О.А. 2005. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения БВ у женщин репродуктивного возраста: С. 157.
- Доброхотова Ю.Э., Затицян Н.Г. 2010. Микробиоценоз влагалища. Аспекты гормональной регуляции: учеб.-метод. Пособие: С. 20.
- Анкирская А.С., Муравьева В.В. 2006. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища. Consilium medicum. Т. 7, № 3: С. 206–210.
- <http://biomed-mdl.com.ua/info/doctors/femoflor.html>
- <http://www.pituli.kharkov.ua>
- https://health.mail.ru/drug/clindamycin_1/
- Аполихина И.А., Муслимов С.З. 2008. Бактериальный вагиноз: что нового? Гинекология. Т.10, №6: С. 36–37.
- Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. 2012. Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. №3.: С. 60–64.
- Цвелев Ю.В. 2013. Терминология в акушерстве, гинекологии и перинатологии: учебное пособие: С. 386
- Белокрысенко С.С. 2010. Дисбактериоз с точки зрения микробиолога. Клиническая лабораторная диагностика. No 8.: С. 47–49.
- Briese V., Neumann G., Waldschla?ger J. 2010. Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. Vol. 43. No5.: P. 215–220.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z. 2010. Microbes and Health Sackler Colloquium: Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 24. No 16: P. 23–31.
- Branco K.M., Nardi R.M.D., Moreira J.L.S. 2010. Identification and in vitro production of Lactobacillus antagonists from women with or without bacterial vaginosis. Braz J Med Biol Res. Vol. 43. No4: P. 338–344.
- Костава М.Н. 2008. Микробиоценоз влагалища и состояние эпителия шейки матки. Гинекология. Т. 10, No 6: С. 42–44.
- Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Артемова Л.В., Покровская М.С. Микробиология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. http://ages-lab.ru/article_16.htm.
- Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А., под ред.В.Е. Радзинского. 2013. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям. Редакция журнала StatusPraesens: С. 16.
- Atassi F., Servin AL. 2010. Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain Lactobacillus johnsonii NCC933 and vaginal strain Lactobacillus gasseri KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated pathogens. FEMS Microbiol Lett. No 1. Vol. 304: P. 29–38.
- Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J. 2009. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. Vol. 22. No1: P. 11–18.
- Сударикова Е.Г., Билимова С.И. 2010. Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Российский вестник акушера-гинеколога. No 2:С. 49–51.
- Ворошилина Е.С. Плотко Е.Э., Хаютин В.Н. 2006. Лабораторные критерии назначения антибиотиков при лечении урогенитального микоплазмоза. Уральский медицинский журнал. Микробиология. Спецвыпуск: С. 63–65.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. 2007. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты. Журнал Микробиологии. №6: С. 93–100.
- Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. et al. 2008. Adhesion of human probiotic Lactobacillus rhamnosus to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. Infect Dis Obstet Gynecol. No 27: P. 549–640.
- Gelber S.E., Aguilar J.L., Lewis K.L.T., Ratner A.J. 2008. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolyisin from Gardnerella vaginalis. J. Bacteriol. Vol. 190: P. 3896–3903.
- Rampersaud R., Planet P.J., Randis T.M. et al. 2010. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolyisin produced by Lactobacillus iners. J. Bacteriol. Vol. 193: P. 1034–1041.
- MacKlaim J.M., Fernandes A.D., Bella J.M.Di. 2013. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by Lactobacillus Iners in health and dysbiosis. Microbiome. Vol. 1:P. 12.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. 2009. Вагинальная микроэко-система влагалища в норме и при патологии. Гинекология. Т. 11, No 3: С. 9–11.
- <http://pmarchive.ru/chto-nuzhno-znat-o-bakterialnom-vaginoze/>
- Цыденова Ц.Б. 2010. Диагностика и лечение бактериальных вагинозов (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. No2: С. 248–255.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. 2012. М., ООО «Медицинское информационное агентство: С. 472.
- Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В. 2011. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. Акушерство и гинекология. No7-2: С. 33–38.
- Diaz-Cueto L., Dominguez-Lopez P., Tena-Alavez G. 2009. Effect of clindamycin treatment on vaginal inflammatory markers in pregnant women with bacterial vaginosis and a positive fetal fibronectin test Int. J Gynaecol Obstet. Vol. 107. No 2:P. 143–146.
- Бондаренко К.Р., Гайсина Ю.Р., Ахмадулина Ю.А. 2011. Иммунопатогенетические эффекты липополисахаридов грамотрицательных бактерий при бактериальном вагинозе. Мать и дитя: Матер. V Регионального научного форума: С. 171–172.

Статья поступила в редакцию 28.01.2016