

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РУБИНИНА ЭДИТА РУБЕНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
С ВАГИНАЛЬНЫМ ДИСБИОЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ**

(3.1.4 –Акушерство и гинекология)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Куценко Ирина Игоревна

КРАСНОДАР – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	9
Глава 1. Обзор литературы (современное состояние проблемы смешанных вагинальных дисбиозов)	19
1.1. Роль макроорганизма в формировании вагинального микробиоценоза	19
1.2. Роль лактобацилл в противoinфекционной защите влагалища и поддержании стабильности вагинального микробиоценоза	21
1.3. Молекулярно-генетические методы в изучении вагинального микробиоценоза: новые взгляды на микробиоту влагалища	28
1.4. Нарушения вагинального микробиоценоза и методы его коррекции	31
Глава 2. Материалы и методы исследования	39
Дизайн исследования	39
2.1. Клинические методы исследования	44
2.2. Микробиологические методы исследования	44
2.2.1 Клинико-микробиологические (косвенные) методы диагностики	45
2.2.2 Прямые методы лабораторной диагностики вагинальной микрофлоры	45
2.2.3 Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	46
2.2.4 Детекция грибов вида <i>Candida spp.</i>	50
2.3. Исследование состояния системных и местных параметров иммунной системы	50
2.3.1 Исследование цитохимических показателей клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы слизистой	50

цервикального канала	
2.3.2 Исследование состояния местного цитокинового статуса цервикальной зоны	51
2.4 Исследование окислительных процессов в шейке матки	51
2.5 Биохимический состав вагинальной жидкости	51
2.6 Методы терапии, проводимой пациенткам с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом	52
2.7. Статистическая обработка материала	57
Глава 3. Собственные исследования	60
3.1. Эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) у жительниц Краснодарского края (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища)	60
3.1.1 Территориальное картографирование распространения неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае	76
3.1.2 Верификация диагноза и микробиологическая характеристика пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища в Краснодарском крае	79
3.2 Изучаемые группы и предлагаемая терапия (проспективный анализ)	85
3.2.1 Социально-анамнестическая характеристика пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом	86
3.2.2 Клиническая характеристика пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	95

3.2.3	Микробиологический анализ пациенток вагинальном дисбиозе, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	101
3.2.4	Биохимический анализ вагинальной жидкости пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	115
3.2.5	Окислительные процессы во влагалище пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	118
3.2.6	Исследование системного и местного иммунитета пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	120
3.2.6.1	Морфологический состав клеток периферической крови, фагоцитарные реакции крови и вагинального отделяемого с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	120
3.2.6.2	Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток периферической крови с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	124
3.2.6.3	Гуморальные факторы приобретенной и неспецифической резистентности (периферическая кровь/вагинальный секрет) пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	126
3.2.6.4	Концентрация цитокинов в вагинальном секрете пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом	128
3.3.	Сравнительная эффективность различной терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом	134

3.3.1	Сравнительная клиническая эффективность терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом	134
3.3.2	Изменения микробиоценоза на фоне терапии у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом	143
3.3.3	Сравнительная иммунологическая и цитобиохимическая эффективность терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом	163
3.3.3.1	Оксидативный статус вагинальной жидкости в процессе терапии	163
3.3.3.2.	Активность мурамидазы и иммуноглобулинов вагинального секрета в процессе терапии	164
3.3.3.3.	Цитокиновая активность вагинального секрета в процессе терапии	166
3.4	Оценка эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии у пациенток с рецидивами смешанных бактериально-кандидозных дисбиозов	171
3.4.1	Клиническая эффективность	171
3.4.2	Микробиологическая эффективность	177
3.4.3.	Сравнительная иммунологическая и цитобиохимическая эффективность терапии на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с рецидивами смешанных бактериально-кандидозных дисбиозов	195
3.4.3.1.	Оксидативный статус вагинальной жидкости	195
3.4.3.2.	Активность мурамидазы и иммуноглобулинов	196

вагинального секрета	
3.4.3.3. Цитокиновая активность вагинального секрета	197
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	200
Выводы	225
Практические рекомендации	227
Указатель литературы	230

Список сокращений

КЛ – количество лейкоцитов

АВ - аэробный вагинит

АНВ – анаэробный вагинит

АПК – антигенпрезентирующие клетки

БВ - бактериальный вагиноз

ВЖ - влагалищная жидкость

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

ДИ - доверительный интервал

ИБ - индекс бактерицидности

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИФ - интерферон

ИФА – иммуноферментный анализ

КС1, КС2, КС3 - коэффициенты соотношений

КЭК – количество эпителиальных клеток

МКА – моноклональные антитела

НВВ - неспецифический вульвовагинит

НИЗВ - неспецифические инфекционные заболевания влагалища

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПИФ – прямая иммунофлуоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РВВК – рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз

РИФ – реакция иммунофлуоресценции

РНГА – реакция непрямой гемагглютинации

РСК – реакция связывания комплемента

СК – сумма клеток

УГЗ – урогенитальная зона

УПБ - условно-патогенные бактерии
УПМ - условно-патогенные микроорганизмы
ЦВ – цервико-вагинальный
ЦК - цитологический коэффициент
ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты
CD – маркер кластера дифференцировки
CDC – Center of Disease Control (Центр по контролю за болезнями)
CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
CMV - цитомегаловирус
EBV – вирус Эпштейн-Барра
EUROGIN – European Organization of Genital Infections & Neoplasia
(Европейское общество по ИППП и неоплазиям)
IFN γ - γ - интерферон
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
IRF – interferon regulatory factor
ISSDV – International Society for Study Vulvar Disease
Рар-мазки – мазки по Папаниколау
RIA – радиоиммунное исследование
TNF α - фактор некроза опухолей

Введение

Актуальность проблемы. В современной клинической акушерско-гинекологической практике прослеживается чёткая тенденция увеличения числа заболеваемости инфекционными воспалительными и невоспалительными процессами нижнего отдела гениталий, в частности бактериального вагиноза и генитальной микотической инфекции [1, 2, 19, 85]. Как в РФ, так и во многих странах мира кандидозный вульвовагинит прочно занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи населению [3, 7, 51, 66]. По данным мировой статистики, вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают от 24% до 36% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища [5, 11, 27, 88]. Внедрение современных технологий в микробиологию позволило продемонстрировать, что отрицательное воздействие эндогенных и экзогенных факторов на микрофлору биотопов макроорганизма различной локализации, в том числе влагалища, ведет к развитию разнообразных патологических процессов как воспалительного, так и не воспалительного генеза. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, терапии и профилактике дисбиозов влагалища, их частота остается высокой [6, 18, 34, 96]. Последнее обстоятельство напрямую связано с ростом иммунодефицитных состояний на фоне ухудшения экологической обстановки, нерационального питания, стрессов, «бума» самодиагностики и самолечения с бесконтрольным применением антибиотиков.

Существование экосистемы влагалища предполагает наличие как в норме, так и при патологии нескольких видов микроорганизмов, представляющих его биотоп. Таким образом, классический постулат один микроб - одно заболевание не находит подтверждения даже при специфических урогенитальных инфекциях [17, 31, 80]. Многие авторы, изучавшие различные механизмы вагинального кандидоза, подчеркивают, что грибы рода *Candida* нередко

участвуют в различных микробных ассоциациях и могут являться маркерами воспалительных заболеваний мочеполовых органов. Формируется своеобразный порочный круг: вагиниты любой этиологии способствуют активации вульвовагинального кандидоза, который, в свою очередь, осложняет течение и усложняет лечение вагинита, обусловленного бактериально-вирусной инфекцией [17, 51].

За последнее время накоплено значительное количество фактов, свидетельствующих о негативном влиянии вагинального дисбиоза (зачастую с преобладанием микотического компонента) на снижение не только местной резистентности, но и на иммунный статус макроорганизма в целом. Контакт слизистой оболочки с антигеном условно-патогенной микробиоты нарушает процессы прайминга, инициированного дендритными клетками, что приводит к нарушению гармоничной дифференцировки нативных хелперов с дисбалансом в системе Т-регуляторных клеток и в итоге извращает системный иммунный статус [11, 39, 54].

Также существуют сведения о связи гормональных нарушений в организме женщины, ведущей к неполноценной рецепции, пролиферации вагинального эпителия, в дальнейшем способствующей рецидивированию дисбиотических процессов во влагалище [22, 51, 73]. Это, в свою очередь, дает почву для улучшения результативности лечения и профилактики рецидивов заболевания с помощью поддержания или коррекции гормонального фона пациентки.

В современных условиях разработка и внедрение эффективных методов диагностики и лечения дисбиозов влагалища являются крайне важными и необходимыми для практического здравоохранения. В повседневной практике микробиологический профиль влагалища оценивают по наличию отдельных видов симбионтов и интенсивности заселения ими занимаемой экологической ниши [14, 61]. При этом не принимаются во внимание такие биологические

свойства симбионтных бактерий, в том числе условно-патогенных, как адгезивность и факторы персистенции, которые требуют дальнейшего изучения и могут быть использованы как дополнительные критерии эффективности корригирующей терапии [16, 47].

Из вышеизложенного следует, что вопросы диагностики и лечения вагинальных дисбиозов на фоне хронического генитального кандидоза, по-прежнему остаются важнейшей и не до конца решенной медицинской и социальной проблемой [2, 7, 51, 84].

Степень разработанности темы

Проблеме неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ), различным вариантам вагинальных дисбиозов и связанными с этим патологическими состояниями вагинального гомеостаза посвящено большое количество публикаций и исследований, где рассматриваются этиологические, клинические, морфологические аспекты этих нозологий. Многие проблематичные моменты достаточно изучены и опубликованы [4, 18, 63, 81]. В частности, говорится об изменении на современном этапе этиологической структуры возбудителей вагинальных инфекций, постоянной эволюции микрофлоры с доминированием в патологических процессах условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) [20, 21, 49, 63, 85], которые, обладая двойственной природой, присутствуя и в качестве комменсалов при вагинальном нормоценозе, и, принимая участие в различных местных и генерализованных патологических процессах, часто провоцируют сложности в оценке результатов диагностики, определении и целесообразности терапии, выборе лекарственных средств [26, 27, 89]. Если до настоящего времени в диагностике НИЗВ одним из определений этиологической значимости возбудителя придавалось численности микроорганизмов и установлению количественных соотношений между ними в случае микстинфекции, то сейчас

наиболее существенным моментом признается определение у микроорганизмов факторов патогенности [24, 31, 66, 87, 90].

Другой стороной проблемы до настоящего времени являются дискуссионные вопросы по диагностике и терапии НИЗВ. В частности, недостаточное качество диагностики, отсутствие в регионах валидных тест-систем для микробиологической идентификации возбудителей НИЗВ, минимальный или наоборот избыточный объем исследования [18, 26, 30, 88, 91], споры о чувствительности и специфичности при проведении бактериологического или ПЦР-исследования [12, 31, 54, 72, 90]. Несмотря на четкие клинические рекомендации по терапии бактериального вагиноза, некоторые вопросы лечения данной патологии до сих пор не имеют окончательного ответа в связи с противоречивыми результатами исследований, разнонаправленностью влияния многообразной вагинальной микрофлоры на репаративные и иммунные процессы во влагалище и отсутствием единого патогенетического подхода к этим проблемам [4, 33, 34, 40, 94].

Влияние комбинированных оральных контрацептивов на состояние вагинального микробиома также неоднократно являлось предметом дискуссий, учитывая гормонозависимое состояние вагинальной микрофлоры [35, 36, 37]. При этом, наряду с исследованиями, подтверждающими положительную роль КОК [35, 87, 90, 95], есть данные об увеличении частоты вульвовагинального кандидоза и даже бактериального вагиноза [39, 101].

Таким образом, определение оптимальных клинико-лабораторных диагностических критериев неспецифических инфекционных заболеваний влагалища и смешанных бактериально-грибковых вагинальных дисбиозов, разработка патогенетически обоснованной терапии в зависимости от вида доминирующего возбудителя, с возможным применением комбинированной оральной контрацепции откроет новые возможности оптимизации введения этих пациенток, что в целом позволит улучшить исходы данной патологии.

Цель исследования – повышение эффективности терапии вагинальных дисбиозов, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом путем разработки алгоритма ведения пациенток с данной патологией.

Задачи:

- 1) провести эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ), установить факторы риска дисбиотических процессов во влагалище у взрослого женского населения Краснодарского края;
- 2) выявить особенности патогенеза нарушений вагинального гомеостаза, способствующие рецидивированию и хронизации патологического процесса, вызванного смешанными бактериально-кандидозными дисбиозами;
- 3) установить значимость существующих методов диагностики НИЗВ и ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» (РФ) для определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) с расчетом трех коэффициентов соотношений;
- 4) провести сравнительный анализ клинико-микробиологической, цитобиохимической и иммунологической эффективности современных методов терапии вагинальных дисбиозов, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом;
- 5) определить роль комбинированных оральных контрацептивов в поддержании нормального вагинального микробиоценоза;
- 6) разработать алгоритм ведения пациенток с вагинальными дисбиозами в сочетании с хроническим генитальным кандидозом.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

1. проведен эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае (2015–2020 гг.) с выявлением факторов риска нарушений вагинального микробиоценоза;
2. выявлены особенности влагалищного гомеостаза при вагинальных дисбиозах, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом (микробиота слизистой влагалища; местный иммунитет, оксидативный, цитобиохимический статус);
3. установлена высокая диагностическая значимость ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» (РФ) для определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) с учетом коэффициентов соотношений микрофлоры по сравнению с существующими методами диагностики НИЗВ;
4. проведено сравнительное клинико-микробиологическое исследование эффективности различных вариантов терапии ВД+ХГК, с включением, кроме стандартной схемы деконтаминационной и контаминационной терапии, иммуномодулирующих препаратов разной направленности, средств, способствующих разрушению биопленки, антиоксидантов. Доказано, что все варианты лечения обладают высокой и сопоставимой клинической и микробиологической эффективностью, но не способствуют снижению рецидивов заболевания;
5. установлено, что применение комбинированных оральных контрацептивов (особенно с эстрадиола валератом и диеногестом) у пациенток с ВД+ХГК после этапа деконтаминации и контаминации способствует поддержанию влагалищного нормоценоза и ведет к снижению рецидивов заболевания в среднем на $88,6 \pm 6,4\%$;

6. разработан и внедрен в практику алгоритм ведения пациенток с вагинальными дисбиозами в сочетании с хроническим генитальным кандидозом.

Научно-практическая значимость работы

На основании проведенных исследований сформулирована концепция о роли нарушений локального гомеостаза вульвовагинальной зоны в патогенезе дисбиозов влагалища в сочетании с хроническим генитальным кандидозом. Доказана эффективность комбинированных оральных контрацептивов (особенно содержащих эстрадиола валерат и диеногест) в поддержании нормоценоза влагалища.

На основании оценки диагностических методов, а также проведенного сравнительного клинико-микробиологического изучения эффективности лечения вагинальных дисбиозов, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом, и роли комбинированных оральных контрацептивов в поддержании полученного терапевтического эффекта.

Практическому здравоохранению предложен алгоритм ведения пациенток с данной патологией, позволивший повысить эффективность противорецидивной терапии в 1,6 раза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При эпидемиологическом анализе в Краснодарском крае за 5 лет зарегистрирован рост в 1,2 раза НИЗВ с преобладанием микст-инфекций. При этом на фоне инфекции (чаще всего анаэробного типа) в $72,3 \pm 9,1\%$ имеет отмечено наличие клинически значимого количества *Candida spp.* Основными факторами нарушений вагинального микробиоценоза являются неправильное пищевое и алкогольное поведение, бесконтрольное применение местных антисептиков (37,3%), курение, нарушения гигиенических норм.

2. При ВД+ХГК отмечается активация цитолитических процессов с изменением биохимического состава вагинального секрета (снижением количества перекиси водорода, молочной кислоты, глюкозы, железа и меди, повышением уровня внутриклеточных ферментов), что приводит к нарушению структуры клеточных мембран, угнетению макрофагального звена локального иммунитета, способствующего Th-1 девиации, интенсификации образования реактивных форм азота и кислорода, которые становятся причиной изменений молекулярных, субклеточных и клеточных гормонозависимых структур вагинального эпителия, что и определяет нарушение гомеостаза и способствует рецидивирующему течению заболевания.
3. Использование иммуномодулирующих, антиоксидантных препаратов, а также лекарственных средств, воздействующих на микробную биопленку на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии недостоверно увеличивает эффективность лечения и не влияет на количество рецидивов.
4. У пациенток с рецидивами ВД+ХГК, нуждающихся в контрацепции, целесообразно кроме деконтаминационной и контаминационной терапии применение комбинированных оральных контрацептивов (преимущественно с эстрадиола валератом и диеногестом) способствует улучшению метаболических, пролиферативных и иммунных процессов в вагинальном эпителии, и ведет к поддержанию микробиоценоза влагалища со снижением рецидивов в 1,6 раза.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5

«Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4 – «акушерство и гинекология».

Личное участие соискателя в получении результатов работы

Автором были выполнены анализ амбулаторных карт пациенток с вагинальными дисбиозами, отбор пациенток для исследования, составление анкет, индивидуальных карт. Результаты клинико-лабораторных показателей, по их оценке, проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Автором лично выполнены забор материала для микробиологического и цитобиохимического исследования, разработаны прогностические шкалы и алгоритм менеджмента больных. Были подготовлены в качестве первого автора доклады, статьи.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женских консультаций и гинекологических отделений Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ (Пл. Победы, 1), ГБУЗ Роддом г. Краснодара (ул. Комсомольская, д. 44), что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов и аспирантов ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России (Краснодар, ул. Седина, д. 4).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 1) клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России (КубГМУ); 2) клинических конференциях Краснодарского краевого перинатального центра; 3) региональных, всероссийских и международных конференциях (Междисциплинарная научно-

практическая конференция «Современные инновации в здравоохранении» (Краснодар, 2019), V Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология» (Москва, 2018), XXIII World Congress on Clinical Medicine and Immunorehabilitation (Нью-Йорк, 2017)).

Основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ.

Публикации

По материалам диссертации опубликована 7 печатных работ, в том числе 6 из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ (1 из базы SCOPUS).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 241 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 115 источников, из них 44 отечественных и 71 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 85 таблицами, 42 рисунками и 4 схемами.

Глава 1. Обзор литературы (современное состояние проблемы смешанных вагинальных дисбиозов)

Женский репродуктивный тракт состоит из нескольких частей. Верхние отделы женского репродуктивного тракта (матка, маточные трубы) в норме свободны от микроорганизмов [15, 16, 102], хотя некоторые исследователи выявляли их на невоспаленном (по данным гистероскопии) эндометрии пациенток [4, 17, 95,], тогда как нижние отделы, колонизированы микроорганизмами. При проникновении в верхние отделы репродуктивного тракта микроорганизмы вызывают воспалительные процессы: эндометрит, сальпингит, оофорит. Часто воспалительный процесс начинается во влагалище, после чего происходит его распространение восходящим путем [2, 35, 37].

Влагалище обладает целым комплексом защитных механизмов, позволяющих подавлять адгезию и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Нарушения в вагинальном микробиоценозе, самым известным из которых является бактериальный вагиноз (БВ), сопровождаются повышением риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза [59, 75, 86,]. Причем часто причиной воспалительных процессов являются условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), в норме присутствующие во влагалище. В то же время БВ является частым патологическим состоянием и по разным оценкам выявляется у 10-20% женщин в репродуктивном возрасте [11, 26, 85], в то время как точные причины, приводящие к развитию дисбиотических нарушений вагинальной микробиоты, до конца неизвестны [21, 36, 52, 85], а эффективные методы коррекции не разработаны [10, 12, 24, 26, 91].

1.1. Роль макроорганизма в формировании вагинального микробиоценоза

Одним из ключевых факторов поддержания стабильности вагинального биотопа считаются микроорганизмы, колонизирующие вагинальный эпителий, и тем самым обеспечивающие сниженную восприимчивость к урогенитальным

инфекциям [15, 25, 66]. Микроорганизмы, населяющие влагалище, находятся в сложных и тесных взаимоотношениях, как между собой, так и с макроорганизмом. Качественный и количественный состав вагинальных микроорганизмов различается среди индивидуумов [12, 16, 40], а также изменяется под действием различных эндо- и экзогенных факторов [2, 11, 12, 22, 51]. Причем кардинальные изменения в составе вагинального микробиоценоза могут происходить в течение короткого промежутка времени [15, 23, 68]. В то же время в долгосрочной перспективе состав вагинального микробиоценоза является относительно стабильным. Например, в одном из исследований было продемонстрировано, что состав вагинальной микробиоты у здоровых женщин не претерпевает существенных изменений во время менструального цикла [16]. Хотя в другом исследовании был получен диаметрально противоположный результат [14, 26, 32]. Весьма узкий спектр микроорганизмов выделяется в качестве доминирующих, особенно в группе лактат-продуцирующих бактерий [14, 23].

Одним из ключевых факторов, влияющих на состав и количество микроорганизмов, населяющих влагалище, является уровень эстрогенов [11]. При повышении уровня эстрогенов увеличивается количество гликогена в вагинальном эпителии [19, 105], который является питательным субстратом для лактобацилл [60]. Значительное повышение уровня эстрогенов и прогестерона наблюдается при беременности, что также приводит к утолщению вагинального эпителия и увеличению содержания гликогена [69]. Лактобациллы ферментируют гликоген до лактата, закисляя среду (до значений $pH < 4,5$), что традиционно является одним из показателей здоровья влагалища [18, 38, 60]. По мере уменьшения уровня эстрогенов после менопаузы наблюдается постепенное снижение количества вагинальных лактобацилл или их полное исчезновение [14, 18, 52, 93]. Восстановление же уровня эстрогенов при менопаузальной гормональной терапии приводит к реколонизации вагинального эпителия

лактобациллами [21, 37, 41, 46]. Помимо продукции молочной кислоты представители нормальной микрофлоры блокируют адгезию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на клетках эпителия [6, 8, 21, 86] и продуцируют другие вещества с прямой антимикробной активностью [5, 14, 94].

Таким образом, противоинфекционная защита вагинального эпителия опосредована как самим эпителием и факторами врожденного и адаптивного иммунитета, так и населяющими его микроорганизмами (главным образом лактобациллами). В то же время качественный и количественный состав вагинальной микробиоты во многом регулируется макроорганизмом.

1.2. Роль лактобацилл в противоинфекционной защите влагалища и поддержании стабильности вагинального микробиоценоза

Впервые о вагинальных лактобациллах упоминает профессор Додерлейн, опубликовавший в 1892 году монографию, в которой описал бактерии, продуцирующие молочную кислоту, способную ингибировать рост патогенных микроорганизмов *in vitro* и *in vivo* [102]. В 1980 году было продемонстрировано, что *L. acidophilus* является гетерогенной группой бактерий с общими биохимическими свойствами [75]. Эта группа была разделена на основании гомологии ДНК (чего нельзя было сделать биохимически) [63], в результате были выделены 9 видов лактобацилл внутри комплекса *L. acidophilus* [10, 47].

В 1999 году был открыт новый вид лактобацилл - *L. iners* [14]. Данный микроорганизм не растет на традиционных селективных средах (агар Рогоза или MRS-агар), используемых для выделения лактобацилл, но способен расти на кровяном агаре [30, 104]. Поэтому исследователи, использовавшие для первичного выделения культур лактобацилл традиционные селективные среды, не смогли идентифицировать этот вид [5, 12, 18, 62, 102]. В дальнейшем с помощью молекулярно-генетических методов *L. iners* часто выявляли как у здоровых женщин, так и у пациенток с патологией влагалища [16, 21, 37, 58, 91].

Генотипирование лактобацилл осуществляют по нуклеотидным последовательностям участка гена 16S рибосомальной РНК [23, 48, 99]. На сегодняшний день идентифицировано более 20 видов вагинальных лактобацилл, однако доминирующим обычно является один - *L. crispatus* или *L. iners* и реже *L. jensenii* или *L. gasseri* [5, 6, 18, 23, 25, 62, 79, 81]. Редкое сосуществование разных видов лактобацилл может быть обусловлено либо предварительным заселением влагалища определенным видом, либо влиянием различных факторов макроорганизма, которые селекционируют отдельные виды [73]. Лактобациллы посредством ряда механизмов обеспечивают колонизационную резистентность влагалища, тем самым снижают риск развития ИППП и БВ [4, 9, 15, 20, 31, 36, 53, 87]. Колонизируя вагинальный эпителий, они могут блокировать адгезию различных урогенитальных патогенов: стрептококков группы В, *Staphylococcus aureus* [38], *G. vaginalis* [66], *Neisseria gonorrhoeae* [96], *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [21]. В опытах *in vitro* было продемонстрировано, что живые клетки *L. crispatus* или его экзополисахарид снижают адгезию *Candida albicans*, а сам экзополисахарид повышает экспрессию бета-дефензина 2 клетками вагинального эпителия [14], что также может обеспечивать защиту вагинального эпителия от колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Однако отдельные виды и штаммы лактобацилл обладают разной способностью прикрепляться к клеткам эпителия [67, 75], отсюда следует, что конкуренция за площадь адгезии является лишь одним из нескольких механизмов их антагонистической активности [19].

Способность лактобацилл продуцировать молочную кислоту является другим важным защитным фактором, подавляющим рост возбудителя гонореи [32] и кислоточувствительных микроорганизмов, ассоциированных с БВ [18, 21]. Низкий вагинальный pH (около 4,5) традиционно является одним из показателей здоровья влагалища [60]. Изменение pH с 7 до 4,5

снижает жизнеспособность ассоциированных с БВ бактерий в $2 \cdot 10^4$ раз в зависимости от вида [21]. Однако авторы в данном исследовании продемонстрировали, что физиологические концентрации именно молочной кислоты при данном рН приводят к критическому снижению жизнеспособности БВ-ассоциированных бактерий в 10^6 - 10^8 раз. Использование же уксусной кислоты, при аналогичных значениях рН, не позволяет добиться столь значимого результата. По всей видимости, механизм антимикробного действия лактата основан не только на закислении среды, так как при использовании других органических кислот наблюдается менее выраженный микробицидный эффект [19, 21]. *Breshears et al.* также продемонстрировали, что именно лактат ингибирует рост *G. vaginalis*, тогда как просто низкий рН среды или уксусная кислота оказывают меньший эффект на популяцию *G. vaginalis* [73]. Различные группы исследователей сообщают о том, что средние значения вагинального рН у афроамериканок и латиноамериканок выше, чем у европеоидных женщин [12, 22, 69]. В то же время некоторые исследователи предполагают, что данные различия достоверны только в том случае, когда микрофлора чернокожих женщин представлена не лактобациллами [20, 24]. *Ravel et al.* продемонстрировали, что наиболее низкие значения рН наблюдаются при доминировании *L. crispatus* и *L. iners* [32]. В этом же исследовании было установлено, что у латиноамериканок и афроамериканок часто доминирующими являются микроорганизмы не из рода *Lactobacillus*.

Кроме молочной кислоты лактобациллы вырабатывают и другие вещества с потенциальной антимикробной активностью: перекись водорода [16, 20, 24, 31, 69, 86] и бактериоцины [57]. Подобно другим микроорганизмам-комменсалам лактобациллы могут модулировать местный иммунный ответ и поддерживать барьерную функцию эпителия [24]. Отдельные виды и штаммы лактобацилл различаются по способности продуцировать перекись водорода [10, 33, 89]. Снижение количества

или полное отсутствие перекись-продуцирующих лактобацилл ассоциировано с развитием БВ и инфекций влагалища [11, 42], повышенным содержанием *Escherichia coli* [35], эндометритом [36], преждевременными родами [32]. Наличие перекись-продуцирующих лактобацилл, наоборот, коррелирует с пониженным риском развития БВ [13, 29, 42]. Wilks *et al.* продемонстрировали, что присутствие во влагалище лактобацилл, продуцирующих большие количества перекиси водорода, ассоциировано с меньшим риском развития БВ к 20 неделе беременности и хориоамнионита [32]. В другом исследовании было продемонстрировано, что одновременная колонизация влагалища и прямой кишки перекись-продуцирующими лактобациллами снижает риск развития БВ в 4 раза [53]. Отмечено, что лактобациллы, продуцирующие перекись водорода, реже выявляются у чернокожих женщин [50]. Тем не менее, O'Hanlon *et al.* продемонстрировали, что антимикробная активность перекиси водорода блокируется семенной и вагинальной жидкостями [29]. А ряд других исследователей отмечают во влагалище низкую концентрацию кислорода, который является метаболическим предшественником перекиси водорода [14, 29, 91]. Следовательно, данный защитный механизм вряд ли является значимым *in vivo* [19, 29]. Лактобациллы часто инфицированы умеренными бактериофагами [16, 18, 21]. Существует гипотеза, что активация профагов может приводить к трансформации вагинальной микрофлоры [21]. Некоторые исследователи предполагают, что продукция перекиси водорода приводит к селекции штаммов, инфицированных дефектными бактериофагами [88]. Nagi *et al.* предположили, что разная вероятность выявления перекись-продуцирующих штаммов лактобацилл у здоровых женщин и пациенток с БВ вообще не зависит от способности штаммов продуцировать H_2O_2 [20]. Возможно и то, что штаммы лактобацилл, продуцирующие H_2O_2 , менее адаптированы к сосуществованию с другими видами микроорганизмов, и поэтому редко выделяются при БВ [29].

Кроме профагов в геноме вагинальных лактобацилл часто обнаруживаются плазмиды [89], которые потенциально могут кодировать продукты, полезные для адаптации лактобацилл к вагинальной среде.

Бактериоцины лактобацилл также могут сдерживать рост отдельных групп микроорганизмов. Например, лактоцин 160 повреждает цитоплазматическую мембрану *G. vaginalis* [84] – микроорганизма, ассоциированного с БВ [17]. На сегодняшний день выявлено, по меньшей мере, два бактериоцина, продуцируемых вагинальными лактобациллами [17, 28, 78, 84]. В одном из исследований было продемонстрировано, что рост *N. gonorrhoeae* не подавляется лактатом при pH 5,5, тогда как добавление стерильного фильтрата суточной культуры *L. crispatus* при аналогичном pH полностью подавляло рост гонококка. Исходя из этого, авторы предположили, что *L. crispatus* продуцировал некий отличный от молочной кислоты противомикробный фактор [73].

Отдельные виды лактобацилл с разной частотой выявляются у здоровых женщин и пациенток с БВ. Вид *L. crispatus* часто выявляют у здоровых женщин [61, 53, 60] и наоборот, крайне редко у пациенток с БВ [13, 22, 67, 88, 102], в то время как вид *L. iners* часто и в высоких количествах определяют у обеих категорий женщин [14, 16, 31, 77, 98]. Вообще *L. iners* чаще других лактобацилл может сосуществовать с другими родами микроорганизмов [84]. А женщины, у которых присутствует вид *L. iners*, имеют большую вероятность колонизации представителями родов *Leptotrichia* и *Megasphaera*, БВ-ассоциированными бактериями, *Eggerthella*-подобными бактериями [77]. Обнаружение *L. gasseri* в исследовании Antonio *et al.* было ассоциировано с четырехкратным увеличением риска развития БВ [50]. В другом исследовании было продемонстрировано, что при доминировании *L. crispatus* в течение первого триместра беременности, риск трансформации вагинальной микрофлоры в патологическую снижен в 5 раз в сравнении с общепопуляционным риском, в то

время как при доминировании видов *L. iners* или *L. gasseri* данный риск превышает популяционный в 10 раз [94]. Возможно, это связано с меньшей способностью видов *L. iners* и *L. gasseri* продуцировать перекись водорода [50, 53]. Однако O'Hanlon *et al.*, продемонстрировали, что продуцируемая лактобациллами H_2O_2 блокируется семенной и цервовагинальной жидкостями, что ставит под сомнение данную гипотезу [29]. Более того, при культивировании в анаэробных условиях *in vitro* рост самих лактобацилл ингибируется H_2O_2 гораздо сильнее, чем БВ-ассоциированных бактерий [21]. Группой австрийских исследователей было отмечено, что у 85% беременных, родивших в срок до 37 недель гестации, в первом триместре во влагалище из лактобацилл присутствовал только *L. iners*, тогда как среди пациенток, родивших в срок после 37 недель гестации, в первом триместре в 56% случаев во влагалище выявляли несколько видов лактобацилл одновременно, а только *L. iners* – лишь у 16%. Авторы сделали вывод, что присутствие во влагалище только *L. iners* в первом триместре является фактором риска преждевременных родов [21].

Некоторые исследователи объясняют частое выявление *L. iners* при патологии влагалища сниженными протективными свойствами данного вида [94]. Однако есть и альтернативное объяснение – *L. iners* обладает большим, в сравнении с другими лактобациллами, адаптивным потенциалом [83, 84], что позволяет данному виду выживать в присутствии высоких количеств других микроорганизмов. В то же время эти два объяснения не являются взаимоисключающими. Вполне возможно, что в реальности отдельные виды лактобацилл обладают разными протективными и адаптивными потенциалами. Примечательно, что вид *L. iners*, выделяемый от женщин различной этнической принадлежности, является гомогенным (по гену 16S рибосомальной РНК), и, по всей видимости, отсутствуют выраженные штаммовые различия внутри данного вида [31]. Поэтому сложно

предположить, что такая широкая адаптация вида может объясняться селекцией отдельных штаммов. Примечательно также, что *L. iners* (а именно штамм *L. iners* AB-1) обладает самым коротким геномом среди всех исследованных на сегодняшний день лактобацилл – его длина составляет всего около 1,3 миллиона пар оснований, что в среднем в 1,5-2 раза короче, чем у других лактобацилл, однако при этом геном содержит сразу 6 копий оперона рибосомальной РНК [84, 89]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что *L. iners* AB-1 способен использовать мурин в качестве альтернативного источника углерода. Кроме того, не было обнаружено генов большинства адгезинов, характерных для других лактобацилл, зато были обнаружены гены альтернативных адгезинов из группы сортазо-зависимых белков. Показано, что геном *L. iners* AB-1 содержит опероны стрессовых протеинов, что может обеспечивать персистенцию микроорганизма в условиях измененной среды, и гены цитолизина и гемолизина. [84]. В другом исследовании было продемонстрировано, что *L. iners* при БВ усиливает экспрессию целого ряда генов. В частности, генов ваголизина (способного разрушать клетки вагинального эпителия и ранее обнаруженного у *G. vaginalis*), цитолизина и генов антифаговой защиты (CRISPR система и система рестрикции-модификации) [27]. Существует предположение, что бактериофаги могут истощать популяцию лактобацилл во время эпизодов БВ [66], а некоторые исследователи считают бактериофаги маркерами изменений в микробиоценозах [35]. В таком случае усиление экспрессии генов антифаговой защиты может способствовать выживанию вида. Кроме этого, *L. iners* увеличивает экспрессию генов ферментов, необходимых для утилизации глицерола. Аналогичными генами обладает и *L. crispatus*. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что лактобациллы могут использовать глицерол в качестве альтернативного источника углерода [83]. При культивировании *in vitro* *L. iners* AB-1 не экспрессирует гены антифаговой

защиты, зато увеличивают экспрессию гена цитолизина [83], что в очередной раз свидетельствует о высокой экологической пластичности данного вида. Возможно, что *L. iners*, за счет высокой способности к персистенции при дисбиотических состояниях [18, 58, 94], может являться ключевым фактором, обеспечивающим восстановление лактофлоры после устранения причин дисбиоза [84].

С помощью молекулярно-генетических методов исследования удалось выяснить, что у значительной части здоровых женщин лактобациллы не являются доминирующими микроорганизмами [12, 16, 23, 29, 31]. Кроме лактобацилл влагалище здоровых женщин могут населять другие микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту: *A. vaginae*, *Megasphaera spp.* и *Leptotrichia spp.* [23, 31, 31]. Данные результаты, вместе с предыдущими исследованиями говорят о том, что снижение количества или отсутствие лактобацилл не обязательно является патологией [12, 16, 29, 31].

1.3. Молекулярно-генетические методы в изучении вагинального микробиоценоза: новые взгляды на микробиоту влагалища

На сегодняшний день наши представления о вагинальном микробиоценозе значительно расширились благодаря применению молекулярно-генетических методов исследования. Была переоценена роль многих групп микроорганизмов, входящих в состав вагинального микробиоценоза [78, 79]. Были открыты новые, ранее не выделяемые микроорганизмы [22, 39, 77, 91], в том числе ассоциированные с БВ [22, 77]. Пересмотрены вопросы систематики различных микроорганизмов, населяющих вагинальный эпителий. Например, в 1992 году микроорганизмы, ранее идентифицированные как *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* [21], *Streptococcus parvulus* внутри группы лактат-продуцирующих бактерий были реклассифицированы в род *Atopobium* [92]. А в 1999 году в Швеции был изолирован похожий на эти три вида, но не идентичный им микроорганизм, названный *A. vaginae* [37]. С тех пор

данный микроорганизм довольно часто выявляли у женщин с помощью молекулярно-генетических методов исследования, причем намного чаще у женщин с БВ [19, 24, 32, 78, 97]. Использование культуральных методов может явиться причиной гиподиагностики данного микроорганизма, так как он является анаэробным и требовательным к питательным средам микроорганизмом, кроме того растет в виде точечных колоний, которые можно не заметить [37].

С помощью молекулярно-генетических методов исследования выявлены три генотипа *G. vaginalis*, различающихся по способности продуцировать фермент нейраминидазу (сиалидазу) [44], повышенный уровень которого ассоциирован с БВ [56, 59] и преждевременными родами [81, 84]. В других исследованиях было продемонстрировано, что отдельные штаммы *G. vaginalis* различаются по способности экспрессировать гены, обеспечивающие метаболические процессы и синтез факторов патогенности [37], а также гены, ответственные за синтез адгезинов и образование биопленок [41]. На сегодняшний день предпринимаются попытки секвенировать геномы других микроорганизмов, колонизирующих вагинальный эпителий [15, 22, 25, 34], что в дальнейшем может позволить выделить отдельные гены – маркеры патологических состояний [19]. Реклассифицированы были и представители нормальной микрофлоры влагалища – лактобациллы. В 1980 году было продемонстрировано, что вид *L. acidophilus*, традиционно считавшийся доминирующим среди здоровых женщин микроорганизмом, является гетерогенной группой бактерий с общими биохимическими свойствами [175]. Данная группа была разделена на основании гомологии ДНК (чего нельзя было сделать биохимически) [63], в результате были выделены несколько видов лактобацилл внутри комплекса *L. acidophilus* [15, 47].

Также было продемонстрировано, что лактобациллы не являются доминирующими микроорганизмами у значительной части клинически

здоровых женщин [12, 16, 23, 29, 31] и могут замещаться другими продуцентами молочной кислоты: *A. vaginae*, *Megasphaera spp.* и *Leptotrichia spp.* [10, 31]. Отсюда следует, что отсутствие лактобацилл или присутствие определенных микроорганизмов, таких как *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.* не обязательно означает патологическое состояние [16, 62]. Более того, некоторые микроорганизмы могут транзиторно доминировать во влагалище здоровых женщин (например, *G. vaginalis* при повышении pH во время менструации) [68]. *G. vaginalis* вообще выявляется в вагинальном содержимом 50-70% женщин при нормальных показателях по шкале Нугента [67]. Данный факт заставляет исследователей искать факторы и маркеры патогенности у этого микроорганизма [15, 44, 59], выявление которых позволит дифференцировать патологические состояния от варианта нормы.

Использование культуральных методов исследования привело к искаженному восприятию вагинальной микробиоты: недооценке ее разнообразия (так как многие микроорганизмы являются требовательными к условиям культивирования или вообще некультивируемыми), и переоценке разнообразия лактобацилл [41, 101]. Около 25 лет назад Redondo-Lopez *et al.*, используя культуральные методы исследования, вообще пришли к выводу, что нет двух женщин, колонизированных одним и тем же видом лактобацилл [33]. Однако, несмотря на ограничения культурального метода, он является незаменимым при изучении биопленкообразования вагинальными микробами [42, 82].

В 2008 году был запущен амбициозный проект «Микробиом человека» [22]. Целями проекта являются изучение микробного состава различных биотопов человека (в том числе и влагалища), влияния микробов-комменсалов на функционирование организма человека и их роль в развитии патологии. Результаты, полученные в рамках данного проекта, подтверждают и

систематизируют многие ранее накопленные данные о составе и функционировании вагинального микробиоценоза [13, 57, 83, 84]. В то же время на многие вопросы до сих пор не получены ответы. Например, по-прежнему остается неизвестной этиология БВ [12, 18, 53, 85], а имеющиеся методики его коррекции ассоциированы с высокой частотой рецидивирования [70, 72, 84].

1.4. Нарушения и методы коррекции вагинального микробиоценоза

Наиболее частым нарушением вагинального микробиоценоза является БВ, выявляемый у 10-20% европеоидных женщин и у 30-50% представителей негроидной расы [15, 26, 66, 85]. У женщин с БВ повышается риск развития ИППП или воспалительных заболеваний органов малого таза [19, 25, 30, 31, 36, 87, 99, 103] и осложнений беременности [10, 13, 14, 44, 53, 54, 72]. Например, вероятность преждевременных родов при БВ повышается в 1,5–3 раза в сравнении с общепопуляционным показателем [9, 13]. А у женщин после экстракорпорального оплодотворения на фоне нарушений вагинальной микробиоты и снижения количества перекись-продуцирующих лактобацилл повышается вероятность ранних выкидышей [16, 24, 63, 94], возможно за счет повышения количеств провоспалительных цитокинов в матке [23, 84, 96]. В недавнем проспективном исследовании было продемонстрировано, что ВИЧ-позитивные женщины, в случае развития БВ, с большей вероятностью инфицируют данным вирусом своих половых партнеров [91].

При БВ снижается количество нормофлоры и увеличивается доля УПМ [38, 51, 66]. УПМ, ассоциированными с БВ, являются: *G. vaginalis* [41], *A. vaginae* [72], БВ-ассоциированные бактерии (BVAB1, BVAB2, BVAB3) из порядка *Clostridiales* [22], *Megasphaera spp.* [79] и *Snaethia spp.* [23]. Однако список не ограничивается перечисленными микроорганизмами [19]. Ассоциированные с БВ микроорганизмы часто существуют в форме биопленок [74]. Более 90% идентифицированных при БВ биопленок состоят из *A. vaginae* и *G. vaginalis* [37, 74]. Также было продемонстрировано, что биопленки *G.*

vaginalis присутствуют на поверхности вагинального эпителия только у женщин с БВ и отсутствуют у здоровых женщин [74]. Более того, была сформулирована гипотеза, что биопленки *G. vaginalis* участвуют в трансмиссии БВ от одного организма к другому, так как биопленки данного микроорганизма обнаруживаются в моче сексуальных партнеров женщин с БВ [73]. И вообще на сегодняшний день собрано много фактов, косвенно указывающих на половую передачу БВ [12, 36, 42, 59, 97]. Однако также были идентифицированы атипичные формы БВ, при которых не выявляли традиционные виды микроорганизмов, ассоциированные с данным состоянием. Пятидневный курс интравагинального метронидазола продемонстрировал у этих пациенток эффективность только в 74% случаев через месяц после окончания терапии [100].

Этиология БВ до сих пор остается неизвестной [21, 36, 53, 85]. На фоне снижения количества или полного исчезновения лактобацилл наблюдается рост количества УПМ: *G. vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *A. vaginae*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium nucleatum* и т.д. [18, 53, 74]. Данные микроорганизмы, в отсутствии лактобацилл, в избытке получают питательные вещества и площадь для адгезии на эпителиальных клетках. В исследованиях *in vitro* было показано, что вагинальные эпителиоциты, полученные от женщин с БВ, угнетают ростовые свойства лактобацилл и стимулируют биопленкообразование УПМ, данный факт может объяснять устойчивость данного патологического состояния [3]. БВ обычно является полимикробным состоянием [12, 23, 64, 93]. Разные микроорганизмы, ассоциированные с БВ, стимулируют рост друг друга. Например, в ряде исследований было продемонстрировано, что *G. vaginalis* обладает большим адгезивным потенциалом в сравнении с другими микроорганизмами, ассоциированными с БВ [41, 82]. Отсюда следует, что *G. vaginalis* может являться наиболее ранним микроорганизмом, колонизирующим вагинальный эпителий при БВ и облегчающим адгезию других БВ-

ассоциированных бактерий [18, 72, 74]. Кроме того, еще в конце 1970-х было выяснено, что *G. vaginalis* продуцирует аминокислоты, стимулирующие рост *P. bivia* [88]. *P. bivia* (ранее *Bacteroides bivia*) в свою очередь утилизирует эти аминокислоты с образованием аммония, который уже ускоряет рост *G. vaginalis* [27]. Продуцировать большие количества аммония за счет пептидил-трансферазной активности могут и некоторые представители рода *Atopobium* при дефиците углеводов в среде [13, 65, 71]. В исследовании Machado et al. было продемонстрировано, что *P. bivia*, *M. mulieris*, *F. nucleatum* и *A. vaginae* ускоряют рост *G. vaginalis in vitro* в 3–4 раза [82]. В этой же работе было выявлено, что *M. mulieris* обладает выраженной способностью вытеснять лактобациллы с предварительно колонизированной ими поверхности. Учитывая низкий адгезивный потенциал *M. mulieris*, авторы выдвинули гипотезу, что данный микроорганизм продуцирует бактериоцины, активные в отношении лактобацилл.

Недавно было продемонстрировано, что при БВ в вагинальном микробном сообществе повышается экспрессия генов, кодирующих ферменты цикла трикарбоновых кислот, что приводит к накоплению в вагинальном отделяемом сукцината, образующегося при неполном окислении углеводов. Кроме этого, повышается экспрессия генов, кодирующих бутирил-СоА-дегидрогеназу и бутирилкиназу, что приводит к продукции бутирата, в основном за счет *Prevotella amnii* и *Megasphaera spp.* [83]. Ранее было продемонстрировано, что бутират обладает противовоспалительной активностью [19, 87]. Возможно, что отсутствие воспалительной реакции при БВ в какой-то степени обеспечивается повышением концентрации бутирата.

Для лечения БВ рекомендовано использовать три химиопрепарата: метронидазол и клиндамицин (основные схемы) или тинидазол (альтернативная схема) [31, 35]. Однако положительный эффект после лечения довольно часто является временным. Заболевание продолжается или рецидивирует у 10-29%

пациенток в течение одного месяца [40, 80, 96], у 30% – в течение 3 месяцев, и у 40-50% – в течение полугода [18, 70, 72]. И только половина БВ-позитивных женщин, пролеченных клиндамицином и метронидазолом, колонизируются перекись-продуцирующими лактобациллами через 70–90 дней после терапии [44, 66]. Кроме того, антибактериальная терапия БВ при беременности не позволяет снизить частоту развития преждевременных родов [48, 59, 69].

Возможно, что низкая эффективность терапии БВ связана с тем, что микроорганизмы, ассоциированные с данным состоянием, часто находятся в биопленках [74, 75]. В исследованиях с другими микроорганизмами было продемонстрировано, что резистентность к антимикробным препаратам является характерной чертой биопленок [24, 35]. В недавнем исследовании Srinivasan et al. продемонстрировали, что количества отдельных групп анаэробных микроорганизмов во влагалище быстро и резко снижаются на фоне применения метронидазола, однако после отмены препарата происходит восстановление популяции данных микроорганизмов [68]. В другом исследовании также отмечалось резкое снижение количества анаэробных микроорганизмов и увеличение относительной доли лактобацилл (в основном за счет *L. iners*) на фоне назначения антибактериальной терапии, однако после отмены препарата микробиоценоз, как правило, возвращался к исходному состоянию в течение 2–4 недель [31]. Ferris et al. также отмечали восстановление лактофлоры после терапии метронидазолом, в основном за счет вида *L. iners* [18]. McMillan et al. продемонстрировали *in vitro*, что метронидазол нарушает целостность биопленки, состоящей из *A. vaginae* и *G. vaginalis*, однако при этом не наступает полной эрадикации микроорганизмов [94]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что добавление пробиотических штаммов лактобацилл (*L. reuteri* RC-14 и *L. rhamnosus* GR-1) вызывает гибель большей доли *A. vaginae* и *G. vaginalis*. Антагонистическая активность лактобацилл по отношению к биопленкам *G. vaginalis* была

продемонстрирована и в другом исследовании [46]. Однако нет гарантии, что аналогичный эффект будет наблюдаться *in vivo*.

Низкая эффективность терапии БВ с помощью клиндамицина, метронидазола и тинидазола [70, 72] заставляет искать новые подходы для борьбы с данным патологическим состоянием. Например, разрушение биопленок микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Hymes et al. в своем исследовании продемонстрировали, что ДНКаза разрушает биопленки *G. vaginalis* за счет деградации экстрацеллюлярной ДНК, входящей в состав матрикса биопленки, и тем самым потенцирует эффект метронидазола как *in vitro*, так и на мышинной модели *in vivo* [61]. Синергичное действие ДНКазы и антимикробных препаратов было отмечено и в исследованиях с другими, не ассоциированными с БВ, микроорганизмами [64, 80]. Поэтому можно предположить, что данный метод может быть полезен в борьбе с биопленками различных микроорганизмов. Однако самым популярным среди исследователей подходом к восстановлению вагинальной микробиоты является применение пробиотических препаратов, как правило, на основе живых лактобацилл [11, 22, 26, 47, 91].

Применение штаммов *L. fermentum* и *L. rhamnosus* при урогенитальных инфекциях не принесло ощутимых результатов. Возможно, это связано с тем, что данные виды в норме не доминируют во влагалище [17, 26, 34]. Наиболее привлекательным кандидатом для пробиотических препаратов является вид *L. crispatus*, который часто выявляется во влагалище здоровых женщин [31, 53] и наоборот, крайне редко – у пациенток с БВ [53, 62, 67, 88]. Более того, данный вид может обладать повышенной способностью персистировать во влагалище [86], а штамм *L. crispatus* CTV-05, применяемый для изготовления пробиотических препаратов, обладает высокой способностью прикрепляться к вагинальному эпителию *in vitro* [53]. В своем исследовании Antonio et al. продемонстрировали, что пробиотический штамм *L. crispatus* CTV-05 успешно колонизирует вагинальный эпителий у 69% пациенток [52]. Причем если

пациентки уже были колонизированы индигенным *L. crispatus*, то успеха удавалось добиться только в 51% случаев, а если у пациенток перед инсталляциями выявляли другие виды лактобацилл – то в 90%. Однако у данного исследования имеются два серьезных ограничения. Во-первых, была исследована возможность колонизации эпителия влагалища здоровых женщин, тогда как в реальности пробиотики придется использовать у пациенток с дисбиотическими нарушениями. Во-вторых, не было оценено количество штамма *L. crispatus* CTV-05 в вагинальном содержимом, а вместо этого был установлен только факт его наличия. Возможно, что *L. crispatus* CTV-05 колонизирует вагинальный эпителий, но при этом присутствует в низком количестве и не оказывает значительного влияния на микробиоценоз.

Вопрос об эффективности пробиотических препаратов на сегодняшний день остается открытым. Некоторые авторы утверждают, что данные препараты вызывают изменения вагинальной микрофлоры с БВ-ассоциированной на лактофлору [34]. Однако другие исследователи демонстрируют, что пробиотические штаммы быстро элиминируются из влагалища и не всегда производят желаемый эффект [77]. Большая часть исследователей оценивают эффективность применения пробиотиков, опираясь на клинические критерии Амсея [47] или шкалу Ньюджента [95], которые не позволяют в полной мере изучить изменения в вагинальной микробиоте. Среди этих исследователей также отсутствует однозначное мнение об эффективности применения пробиотических препаратов (как изолировано, так и в сочетании с антимикробными препаратами) при лечении БВ: часть отмечает увеличение случаев выздоровления [14, 25, 74, 91], в то время как другие не выявили этого [21, 38]. Vodean et al. отметили более низкий уровень рецидивирования БВ в течение 12 месяцев после терапии метронидазолом при одновременном приеме пробиотических препаратов с интравагинальным или пероральным путем введения, чем после терапии только метронидазолом [65]. Однако в

исследовании скудно описаны критерии подбора пациентов и диагностики БВ, что не позволяет оценить объективность полученных результатов. Во всех исследованиях используются различные пробиотические штаммы, и даже виды лактобацилл и их дозировки, пути введения (перорально или интравагинально) и схемы приема препарата, что затрудняет однозначную интерпретацию полученных результатов [92].

Проблема поиска оптимальных методов терапии инфекционной патологии остается чрезвычайно актуальной. Это связано с появлением новых возбудителей, доминированием в структуре возбудителей ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, чрезмерным и нерациональным назначением антибиотиков, снижением к ним чувствительности, развитием и усугублением дисбактериоза, снижением количества перекись-продуцирующих лактобактерий, изменением кислотности среды влагалищного содержимого, нарушением физиологических механизмов защиты и резким увеличением числа рецидивов заболевания [36]. Подавление нормальной микрофлоры влагалища приводит к бактериальному вагинозу и вульвовагинальному кандидозу. Для восстановления микрофлоры влагалища используется множество различных препаратов, применение которых не дает стойкого увеличения лакто- и бифидобактерий из-за нарушения и снижения приживаемости чужеродных для влагалища микроорганизмов. Для коррекции вагинального микробиоценоза многие акушеры-гинекологи считают оптимальным использование антисептических средств, не вызывающих, в отличие от антибиотиков, формирования полимикробной резистентности. Известны некоторые положительные результаты применения антисептиков при лечении сочетанных бактериально-грибковых неспецифических вульвовагинитов [13, 20], но другие авторы подчеркивают нестойкий эффект большинства препаратов и склонность смешанных НИЗВ к рецидивированию [30, 31, 64].

Еще одним аспектом в патогенезе неспецифических полиэтиологичных вульвовагинитов является изучение нарушений рецепторного аппарата урогенитального тракта и влияния микробиоты на состояние рецепторов гипоестрогенного фона [50, 74]. Отмечается, что даже при нормальном менструальном цикле возможно нарушение локальной рецепции эстрогеном, что может препятствовать нормальной пролиферации вагинального эпителия, а на фоне дисбиотических процессов приводить к более длительному течению заболевания, частым рецидивам и снижению эффективности проводимой терапии [84]. Данное обстоятельство послужило основой для постановки задачи изучения неконтрацептивных эффектов некоторых комбинированных оральных контрацептивов на фоне применения деконтаминационной и контаминационной терапии смешанных бактериально-грибковых вульвовагинитов, заключающихся во влиянии на экспрессию стероидных рецепторов в эпителии и строме слизистой оболочки влагалища.

Таким образом, несмотря на значительный интерес исследователей к проблеме вагинального дисбиоза, эффективность терапии, в первую очередь рецидивирование процесса, остается нерешенной проблемой. Практически отсутствуют алгоритмы ведения пациенток с данной патологией, громоздкой и дорогостоящей представляется диагностика. При этом имеются лишь единичные и разрозненные данные о патогенетических особенностях смешанных дисбиозов. Также практически не изучена роль комбинированных оральных контрацептивов в поддержании нормоценоза влагалища.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

I этап

Эпидемиологический анализ НИЗВ (МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища) в динамике за 5 лет (2015–2020 гг.), особенности территориального распространения в Краснодарском крае. Комплексное исследование: эпидемиологическое, статистическое, медико-географическое и клиническое (n=2093).

II этап

С 2016 по 2020 гг. (проспективный этап) - 300 женщин с вагинальными дисбиозами, сочетающимися с хроническим генитальным кандидозом. Обследование, выявление патогенетических факторов нарушения вагинального гомеостаза, лечение

4 визита:

визит 1 (включение в исследование, рандомизация в зависимости от проводимой терапии) — информированное согласие, сбор анамнеза, комплексное обследование (бактериоскопический и бактериологический анализ вагинального микробиоценоза, pH-метрия, цервикальные мазки на онкоцитологию, ПЦР-диагностика на УПМ вагинальной микрофлоры (фемофлор 16 и «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» с расчетом трех коэффициентов соотношений), оценка локального иммунного, оксидативного и цитобioхимического статуса влагалища), проведение деконтаминационной (клиндамицин 300 мг перорально 2 р/сутки 7 дней + метронидазол 750 мг и миконазол 200 мг интравагинально 7 дней) и контаминационной (*L. casei rhamnosus Doderleini* 14 дней) терапии;

визит 2, 3 и 4 (1, 6 и 12 месяцы после окончания терапии) — комплексная оценка эффективности лечения.

I гр. (n=50) –
деконтаминационная и
контаминационная
терапия

II гр. (n=50) - + препарат,
содержащий киназные
ингибиторы
(глицирризиновая и
липотейхоевая кислоты)

III гр. (n=50) – +
иммуномодулятор –
аминодигидрофталазиндион
а натрия – «Галавит®»

IV гр. (n=50) – +
препарат, влияющий
на вагинальную
биопленку
(«Кандинорм®»)

V гр. (n=50) – +
рекомбинантный
интерферон $\alpha 2\beta$ –
«Генферон®»

VI гр. (n=50) – препарат,
содержащий Орнидазол +
Неомицина сульфат +
Преднизолон + Эконазол –
«Эльжина®»

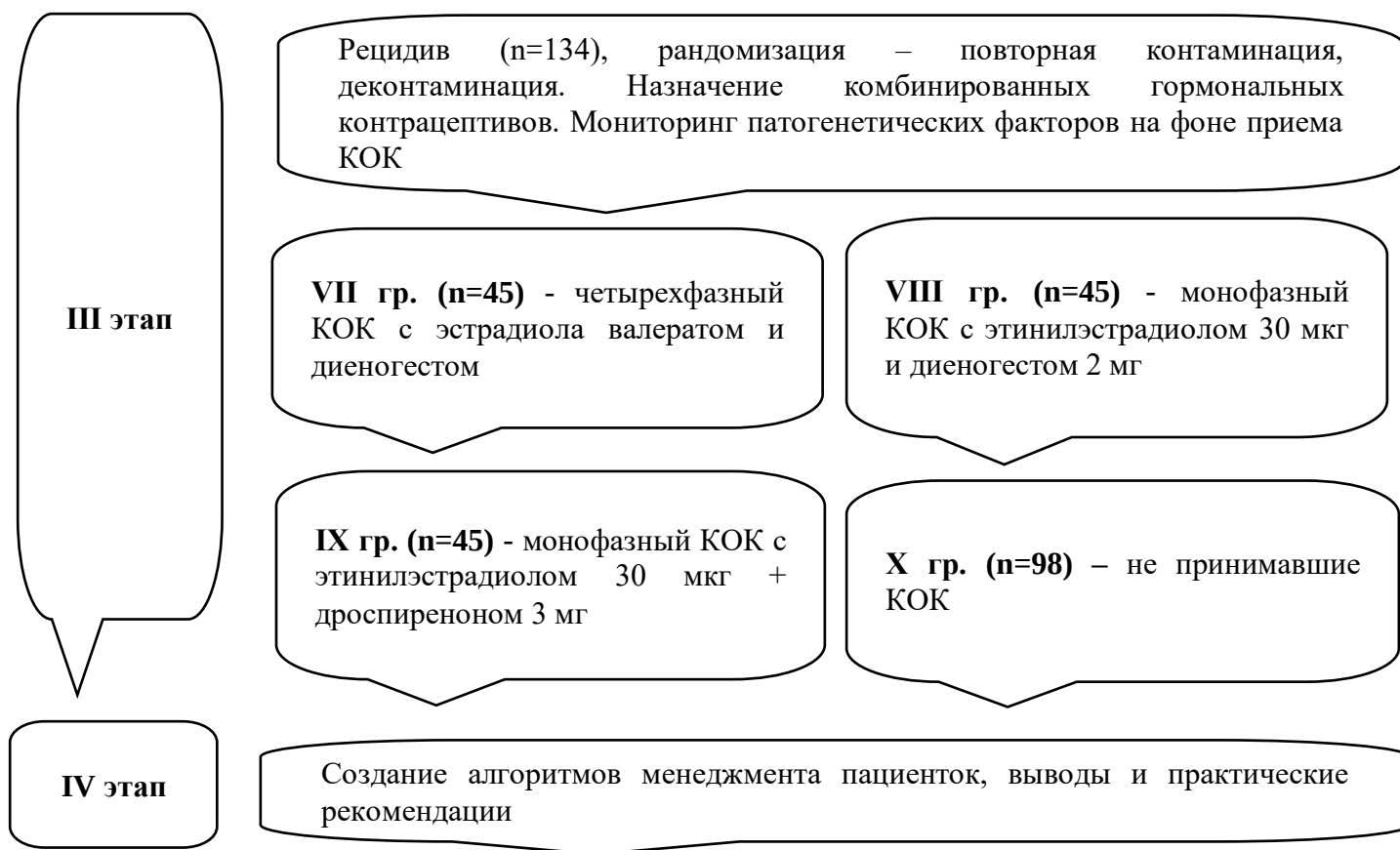


Рисунок 2.1. Дизайн диссертационного исследования

Представленная диссертационная работа выполнялась по многоэтапной программе (рис. 2.1) на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ) (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Куценко И.И.): Клиника КубГМУ, женские консультации №4 и №5 г. Краснодара, Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ, а также лаборатории ООО «Клиника Екатерининская» г. Краснодара.

На первом этапе нами проведен эпидемиологический анализ состояния организации учета и оказания медицинской помощи при неспецифических инфекционных заболеваниях влагалища (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища) в динамике за 5 лет (2015–2019 гг.), дана оценка особенностям территориального распространения. Моделью настоящего исследования стала территория Краснодарского края. В работе применен комплекс методов исследования: эпидемиологический, статистический, медико-географический, социологический, санитарно-гигиенический, клинический, микробиологический, иммунологический, цитобиохимический. В рамках изучения состояния заболеваемости неспецифическими инфекционными вульвовагинитами на первом этапе проводилось изучение тенденций этих показателей в динамике за 5 лет (2015–2019 гг.) и особенности территориального распространения этой патологии в Краснодарском крае. В целом комплексному анализу подвергнуты сведения о 2093 женщины с верифицированным диагнозом «Неспецифический смешанный вульвовагинит», на основе анализа медицинской документации женских консультаций г. Краснодара и края, что позволило изучить частоту данной патологии среди женского населения в зависимости от возраста, социального поведения, места жительства (городское, сельское население) больных.

Использование картографирования в оценке пространственных связей позволило провести не только анализ пространственного распределения заболеваемости неспецифическими вульвовагинитами, но и выявить зоны повышенного риска этого заболевания.

На втором этапе (с 2016 по 2019 гг.) наблюдалось и было обследовано 300 пациенток с вагинальными дисбиозами, сочетающимися с хроническим генитальным кандидозом. В контрольную группу вошло 30 здоровых женщин (группа иммунологического-биохимического контроля), обращавшихся в женские консультации при профилактических осмотрах, по поводу планирования беременности. В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №266 от 19.06.2003 г.), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (выписка из протокола локального этического комитета №4 от 23.09.2019г.).

На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции (защита от дополнительной контаминации чужой микрофлорой) и вели дневник, в котором отмечались побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Через 1 месяц (визит 2) после начала терапии проводились бактериоскопический и бактериологический анализ содержимого влагалища, рН-метрия вагинального содержимого (кольпотест), цервикальные мазки на онкоцитологию, осуществлялась ПЦР-диагностика на основные условно-патогенные микроорганизмы вагинальной

микрофлоры. Через 6 месяцев (3 визит) женщинам, включенным в исследование, повторно проводилось вышеперечисленное обследование, проверялись дневники, где были записаны все препараты, которые пациентки принимали на протяжении мониторинга с момента подписания информированного согласия до заключительного визита. Переносимость и безопасность препаратов оценивались по частоте и выраженности нежелательных явлений, а также по клинико-психологической тестовой методике - шкала Мориски-Грин.

Таблица 2.1. Критерии выборки пациентов

Критерии включения
Наличие диагностированного вагинального дисбиоза, сочетающегося с хроническим генитальным кандидозом
Отсутствие терапии антибактериальными, антимикотическими, иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 месяцев
Способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола
Предоставление письменного информированного согласия
Отсутствие обострения в момент обследования и лечения хронической гинекологической патологии (ВЗОМТ вне обострения)
Критерии исключения
Возраст больных до 18 лет и старше 50 лет
Пороки развития наружных и внутренних половых органов
Положительные тесты на <i>M. genitalium</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>
Нарушение функции печени и почек
Экстрагенитальные или гинекологические заболевания в стадии обострения
Положительный тест на беременность
Женщины, планирующие беременность в период приема лекарственных средств
Гиперчувствительность к используемым лекарственным средствам
Отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки

Возможность досрочного выбывания из исследования была предусмотрена на любом этапе – как по инициативе пациентки, так и по инициативе исследователя. Причины выбывания указывались в истории болезни и индивидуальной регистрационной карте (ИРК). В случае применения антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов, не предусмотренных протоколом исследования, пациентка исключалась из исследования. ИРК пациенток заполнялась на основании опроса и осмотра, данных клинического обследования и лабораторных исследований. Диагноз вагинального дисбиоза, сочетающегося с хроническим генитальным кандидозом, ставился на основании комплексного клинико-микробиологического исследования.

2.1. Клинические методы исследования

Проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование больных в соответствии с протоколом исследования: гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, обследование на сифилис, ВИЧ, вирус простого герпеса I–II, цитомегаловирус, общий анализ крови и мочи, определение концентрации сахара в крови и моче, биохимический анализ крови. Полученные данные вносились в регистрационную карту (см. приложение №1).

Все лабораторные исследования, в том числе исследование показателей местного и системного иммунитета, оксидативной системы вагинальной зоны проводились до лечения и через 1 месяц после окончания курса терапии.

2.2. Микробиологические методы исследования

У всех пациенток проводилось исследование на наличие гонококковой и трихомонадной инфекции (микроскопия, ПЦР). Диагностику инфицированности хламидийной инфекцией проводили методом ПЦР с соответствующими тест-системами (ЗАО «Внедрение систем в медицину», РФ). Оценку состояния вагинальной микрофлоры с применением четырех степеней ее чистоты, проводили по унифицированной схеме Херлена.

Диагностику инфицированности различными видами *Candida spp.* проводили методом прямой микроскопии и культуральным методом (автоматизированная система «API 20C Aux», Франция). Определялся pH среды влагалища (кольпотест). Мазок из цервикального канала на онкоцитологию (жидкостная цитология) проводился с последующей окраской препаратов по методу Папаниколау (Pap-smear test).

2.2.1. Клинико-микробиологические (косвенные) методы диагностики

К ним относят определение pH влагалища и аминотест. *pH-метрия отделяемого влагалища* осуществлялась при помощи Кольпотеста pH («Биосенсор АН», Россия) с возможностью его определения в диапазоне от 3,0 до 7,0 с шагом деления 0,2-0,3-0,5 (норма 3,8–4,4). *Аминотест (проба с КОН)*: в каплю вагинальной жидкости, нанесенной на предметное стекло, вносят каплю 10% КОН. Бактериальный вагиноз верифицировался на основании критериев Амсея и микроскопии мазка, окрашенного по Граму с подсчетом баллов по методике Ньюджента.

2.2.2. Прямые методы лабораторной диагностики вагинальной микрофлоры *Микроскопический (бактериоскопический) метод.*

Оценку состояния флоры влагалища с применением четырех степеней ее чистоты, проводили по унифицированной схеме Херлена. Микроскопию вагинального отделяемого, провели всем без исключения обследованным женщинам до начала терапии. Оценка вагинального дисбиоза проводилась по критериям Hay/Ison (микроскопия окрашенного по Граму мазка): степень 0: нет связи с бактериальным вагинозом, определяются только эпителиальные клетки, отсутствуют лактобактерии, свидетельствует о недавней терапии антибиотиками; степень 1 (норма): преобладают морфотипы лактобактерий; степень 2 (промежуточная): смешанная флора с небольшим количеством лактобактерий, а также присутствуют морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*; степень 3 (бактериальный вагиноз): преобладают морфотипы *Gardnerella* или

Mobiluncus, присутствуют ключевые клетки, небольшое количество или отсутствие лактобактерий; степень 4: нет связи с бактериальным вагинозом, только грамположительные кокки, отсутствие лактобактерий (флора, соответствующая анаэробному вагинозу).

На основании выделенной условно-патогенной микрофлоры, в нашем исследовании была произведена бальная оценка признаков бактериального вагиноза по Ньюдженту (табл. 2.6).

Таблица 2.6. Подсчет баллов по Ньюдженту (1991)

Баллы*	Морфотип <i>Lactobacillus</i>	Морфотип <i>Gardnerella</i>	Морфотип <i>Mobiluncus</i>
0	Более 30	0	0
1	5-30	Менее 1	1-5
2	1-4	1-4	Более 5
3	Менее 1	5-30	
4	0	Более 30	

* 0–3 балла – физиологический микробиоценоз; 4–6 баллов – промежуточный вариант микробиоценоза; 7–10 баллов – бактериальный вагиноз

2.2.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Определение количества микробных клеток в пробе возможно с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Исследование вагинального биоценоза данным методом позволяет: определять общую микробную обсемененность биотопа; выявлять микроорганизмы, являющимися участниками вагинального микробиоценоза; выявлять трудно культивируемые облигатно-анаэробные микроорганизмы; сравнивать количество представителей различных групп условно-патогенной микрофлоры (УПМ), нормофлоры и общей бактериальной массы (ОБМ). Для его оценки методом ПЦР-РВ использовали набор реагентов Фемофлор (ООО "НПО ДНК-Технология", Москва). Всего было изучено 330 вагинальных образцов. Набор реагентов Фемофлор предназначен для выявления ДНК условно-патогенных

микроорганизмов, лактобацилл и геномной ДНК человека (в качестве контроля взятия биологического материала).

Таблица 2.7. Количество микроорганизмов, определяемых в отрицательном контрольном образце

Фемофлор 16		
№	Название микроорганизма	Кол-во в К-, Lg
	Общая бактериальная масса	не более 3,5
1	<i>Lactobacillus spp.</i>	не более 2,5
2	Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	не более 2,5
3	<i>Streptococcus spp.</i>	не более 2,5
4	<i>Staphylococcus spp.</i>	не более 2,5
5	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	не более 2,5
6	<i>Eubacterium spp.</i>	не более 2,5
7	<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	не более 2,5
8	<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	не более 2,5
9	<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	не более 2,5
10	<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	не более 2,5
11	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	не более 2,5
12	<i>Atopobium vaginae</i>	не более 2,5
13	<i>Mycoplasma (hominis + genitalium)</i>	Отсутствует
14	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	Отсутствует
15	<i>Candida spp.</i>	не более 3,0

Количественная оценка урогенитальной биоты проводилась в абсолютных и относительных показателях (табл. 2.7). Для количественной оценки нормофлоры и УПМ использовали относительные показатели, которые рассчитывали, как разницу логарифмов по основанию 10, по формуле: $\log_{10}(-) = \log_{10}x - \log_{10}y$. Относительный показатель нормофлоры представлял собой разницу логарифмов, полученных для общей бактериальной массы и нормофлоры. При величине данной разницы >1 расценивали снижение нормофлоры как значительное. Относительный показатель УПМ представлял

собой разницу логарифмов нормофлоры и конкретного микроорганизма и в норме должен быть не менее 3.

Кроме комплекта «Фемофлор® 16» в данном исследовании была протестирована система набора реагентов для определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) в биологическом материале (отделяемое слизистой оболочки влагалища) методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» - «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» (ООО «НекстБио», РФ). Набор реагентов обнаруживает фрагменты ДНК заявленных микроорганизмов и фрагмент ДНК, общий для *Bacteria* (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria flava*, *Neisseria subflava*, *Neisseria sicca*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *HSV 1 и 2 тина*, *CMV*, *HPV*).

Таблица 2.8. Интерпретация результатов для исследуемых образцов

Соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют бактериальному вагинозу	$KC1 < 0,5$
Бактериальный вагиноз не установлен	$KC1 > 1$ и общее количество ДНК бактерий более 10^6 ГЭ/мл
Промежуточное состояние микрофлоры	$0,5 \leq KC1 \leq 1$
Дисбиоз неуточненной этиологии	$KC2 > 1$ и $KC3 > 2$, любое значение $KC1$
Снижение степени бактериальной обсеменённости	$KC1 > 1$ и общее количество ДНК бактерий менее 10^6 ГЭ/мл и более 10^5 ГЭ/мл
Количество бактерий недостаточно для анализа	общее количество ДНК бактерий менее 10^5 ГЭ/мл

В данном исследовании определялось соотношение логарифмов концентраций *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий, соотношение логарифмов концентраций условно-патогенной микрофлоры (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*) и общего количества бактерий, а также соотношение логарифмов концентраций *Lactobacillus spp.* и условно-патогенной микрофлоры. Аналитическая чувствительность (ГЭ/мл) для *Gardnerella vaginalis* – 1×10^3 , для *Atopobium vaginae* – 3×10^3 и для *Lactobacillus spp.* – 1×10^2 (линейный диапазон измерения - 1×10^4 - 1×10^8). На основании полученных значений порогового цикла и исходя из заданных значений концентраций для ДНК-калибраторов К1 и К2 происходит автоматическое построение калибровочной прямой и расчет значений геномных эквивалентов (ГЭ) ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и *Bacteria* в 1 мл исследуемых образцов. Полученные расчетные значения для исследуемых образцов используются для расчета коэффициентов соотношений (КС1, КС2 и КС3), на основании которых производится интерпретация полученных данных, по следующим формулам: КС1 отражает соотношение концентраций *Lactobacillus spp.* (Lac) и анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (Gv+Av), равен разнице логарифмов концентраций ДНК указанных микроорганизмов (табл. 2.8): $КС1 = \lg [\text{ДНК Lac}] - \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}]$. Коэффициент КС2 отражает соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и *Lactobacillus spp.* (Lac), равен разнице логарифмов концентраций ДНК указанных микроорганизмов: $КС2 = \lg [\text{ДНК Bac}] - \lg [\text{ДНК Lac}]$. Коэффициент КС3 отражает соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и анаэробных микроорганизмов (Gv+Av), равен разнице логарифмов концентраций ДНК указанных микроорганизмов: $КС3 = \lg [\text{ДНК Bac}] - \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}]$.

Также в данном исследовании проводилось определение вида доминирующей лактофлоры - использовался матрично-активированный

лазерный дезорбционно/ионизационный времяпролетный масспектрометр — MALDI-ToF microflex («Bruker Daltonics Inc», USA).

2.2.4 Детекция грибов вида *Candida spp.*

Диагностику инфицированности различными видами *Candida spp.* проводили несколькими методами: прямая микроскопия; культуральный метод (автоматизированная система «API 20C Aux» (BioMerieux, Франция) с идентификацией до 42 различных видов патогенных грибов) и определение чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам (стрип-тест «Etest» с использованием набора «Fungitest» (Sanofi Pasteur, Франция)). Данные методики полностью соответствуют стандарту NCCLS (табл. 2.9).

Таблица 2.9. Критерии NCCLS для системных антимикотиков

Препарат	МПК		
	Чувствительность, ≤ мг/л	Интервал в мг/л при терапевтической дозе	Устойчивость, ≥ мг/л
Амфотерицин В	0,25	0,5–1	2
Кетоконазол	0,5	~ 1	2
Итраконазол	0,125	0,25–0,5	1
Флуконазол	8	16 - 32	64

2.3. Исследование состояния системных и местных параметров иммунной системы

2.3.1. Цитохимические показатели клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы слизистой влагалища

В мазках из влагалища определяли цитологический состав и цитохимическим методом выявляли активность миелопероксидазы (ультрацитохимическим методом по Gracham and Karnovsky), кислой фосфатазы (по Burstone) и неспецифической эстеразы (по Burgess) макрофагов. Активность ферментов, регистрировали по проценту клеток с выявленной активностью

фермента, а также визуальным полуколичественным методом с использованием принципа Karlow [1995]. Клетки по степени активности фермента делили только на 4 группы с последующим вычислением среднего цитохимического показателя (СЦП) по формуле: $СЦП = (N_1 \times 0) + (N_2 \times 1) + (N_3 \times 2) + (N_4 \times 3)$

2.3.2. Состояние местного цитокинового статуса влагалища

Концентрацию цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-6, IL-10 и sIgA в вагинальной слизи определяли на 4й день после окончания терапии и через 1 месяц твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с использованием наборов и по прилагаемым методикам (Caltag Laboratories, USA) и расчетом провоспалительного индекса (ПВИ), как отношение IL-6 к IL-10, у.е. Кроме того, в вагинальном секрете определены такие показатели локального иммунитета, как лизоцим (метод конкурентного иммуноферментного анализа (тест-система «Human Lysozyme ELISA Kit EL3010-1»).

2.4. Окислительные процессы во влагалище

Состояние окислительных процессов в слизистой влагалища на фоне вагинального дисбиоза, в частности, определение NO, реактивных форм кислорода (супероксидрадикалы, O₂⁻) и липидов (пероксидрадикалы, LOO⁻) определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). ЭПР – спектры регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия), снабженном компьютерной программой накопления сигналов.

2.5. Биохимический состав вагинальной жидкости

В настоящее время установлено, что при некоторых патологических состояниях влагалища имеются существенные нарушения состава вагинальной жидкости. Одной из задач нашего исследования, было определить изменения в составе вагинальной жидкости при вагинальных дисбиозах и хроническом генитальном кандидозе (табл. 2.10). Биохимические методы исследования влагалищной жидкости включали в себя определение pH влагалищной жидкости pH-метром «HannaPiccoloPlus». Определение концентрации общего

белка и всех низкомолекулярных органических веществ (мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, триглицеридов) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «AlcyonAnalyzer-300».

Таблица 2.10. Основные биохимические параметры влагалищной жидкости у небеременных женщин репродуктивного возраста [М.Беркенгейм, 2015]

Показатель (ед. измерения)	Величина
Общий белок (г/л)	0,18
Мочевина (ммоль/л)	22,47
Глюкоза (ммоль/л)	4,33
Натрий (ммоль/л)	93,36
Калий (ммоль/л)	31,26
Кальций (ммоль/л)	9,35
Фосфаты (ммоль/л)	6,22
Хлориды (ммоль/л)	92,39
Железо (ммоль/л)	388,58
Медь (ммоль/л)	25,63
Магний (ммоль/л)	0,34
Холестерин (ммоль/л)	6,95
Лактат (мкмоль/мл)	4,89
АЛТ (Ед/л)	4,90
АСТ (Ед/л)	67,34
ЛДГ (Ед/л)	133,36
Амилаза (Ед/л)	59,48
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	89,87
Креатинкиназа (Ед/л)	27,66
pH (Ед)	3,97
Осмолярность (мосмоль/кг)	301,02

Измерение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, а также концентрации ионов кальция и магния проводили на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы «Nittek» модель «SuperZ-818». γ -Глутамилтрансфераза определялась по расщеплению L- γ -глутамил-п-нитроанилида. Активность лактатдегидрогеназы определяли унифицированным методом по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Методом иммуноферментного анализа проводили определение лактоферрина.

2.6. Методы терапии, проводимой пациенткам с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом

Лечение вагинального дисбиоза, сочетающегося с хроническим генитальным кандидозом (верифицированный диагноз «Хронический неспецифический смешанный вульвовагинит»), осуществлялось по схемам, включающим деконтаминационную и контаминационную терапию. В качестве деконтаминационной терапии был использован клиндамицин (300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней) и препарат сочетающий микронизированный метронидазол 750 мг и микронизированный нитрат миконазола – 200 мг («Метромикон-Нео®» (ОАО Авексима, Россия)) интравагинально (1 суппозиторий на ночь ежедневно в течение 7 дней). В качестве базовой (согласно клиническим протоколам) контаминационной терапии использовали пробиотик, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (1×10^8 КОЕ в 1 капсуле), ежедневно интравагинально 1 капсула в течение 14 дней.

Учитывая полученные нами данные о патогенетически особенностях о значимых нарушениях иммунного, оксидативного, цитобиохимического статуса, при вагинальных дисбиозах, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом, для повышения эффективности терапии были добавлены иммунокорректоры, препараты, разрушающие биопленки, корректирующие цитобиохимические нарушения с анализом сравнительной эффективности лечения. Для этого все пациентки (300 женщин, с учетом методов терапии были разделены на 6 групп (30 условно здоровых женщин – иммуноцитобиохимический контроль) (табл. 2.12):

I группа (n=50) – деконтаминационная терапия (клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней + «Метромикон-Нео®» (ОАО Авексима, Россия, Рег. № ЛП-001676, 2012-04-28) содержащий метронидазол

(микронизированный) 500 мг + миконазол (микронизированный) 200 мг интравагинально по 1 суппозиторию в течение 7 дней на ночь).

II группа (n=50) - деконтаминационная терапия + препарат, содержащий киназные ингибиторы (глицирризиновая и липотейхоевая кислоты) - топическое применение препарата - «Кольпоцид-гель», UPL - тубик 5 мл с наконечником, упаковка 5; (Рег. № RU.77.99.32.001. от 26.09.2011 г.)), применялся 1 раз в сутки интравагинально 10 дней. Основными действующими веществами препарата являются пептидогликаны (PTG) и липотейхоевая кислота (LTA), полученные из продуктов ферментации лактобактерий, а также глицирризиновая кислота (ГК). Липотейхоевая кислота стимулирует выработку дефензинов, которые являются естественными защитными пептидами организма человека, стимулируя репаративные процессы, активируя локальный противомикробный иммунитет. Дефензины составляют семейство низкомолекулярных катионных пептидов, которые способны к киллингу широкого спектра патогенов.

III группа (n=50) – деконтаминационная терапия + иммуномодулирующий препарат, содержащий аминодигидрофталазиндиона натрия – «Галавит®» (ООО «Сэлвим», Россия), ректальные суппозитории 100 мг по 1 свече 1 раз в сутки в течение 10 дней (курсовая доза 1000 мг). Препарат «Галавит®», воздействует непосредственно на клеточное, опосредованно на гуморальное звенья иммунитета и обладает противовоспалительным, антиоксидантным и регенераторным действием. Действующим компонентом лекарства является аминодигидрофталазиндион натрия. Основным действием этого препарата является способность избирательно воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток, прежде всего, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, повышая или понижая их функционально-метаболическую активность в зависимости от исходных значений. «Галавит®» регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез эндогенных интерферона-α и -γ. Все эти механизмы его

действия позволяют осуществлять коррекцию иммунной защиты организма, повышать эффективность элиминации возбудителя инфекции из организма.

IV группа (n=50) – деконтаминационная терапия + комплексный препарат, влияющий на вагинальную биопленку («Кандинорм® Complex Gel») интравагинально (гель в тубиках по 6 мл) 1 раз в день в течение 10 дней. Кандинорм® Complex Gel представляет собой комплекс натуральных экстрактов, объединенных в систему CrystalMatrix-FS и подавляющих рост различных штаммов грибов рода *Candida spp.* Состав препарата: каприлилгликол обладает противогрибковым действием в отношении большинства штаммов *Candida spp.*, нарушая проницаемость мембраны грибов; тимол нарушает структуру мембран грибов рода *Candida spp.*, а также некоторых патогенных бактерий и вирусов; сапонин алоэ обладает противогрибковой, противовирусной и антибактериальной активностью, блокирует образование эргостерола в мембране грибов рода *Candida spp.* и вызывает их гибель; инулин является пребиотиком, который способствует росту физиологической микрофлоры, поддерживая нормальные значения pH влагалища. Исследования показали фунгицидное действие Кандинорм® Complex Gel, в том числе в отношении штаммов грибов рода *Candida spp.*, устойчивых к другим противогрибковым препаратам.

V группа (n=50) – деконтаминационная терапия + иммуномодулирующий препарат, содержащий рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$ - «Генферон®» (ЗАО ФП «Биокад», Россия) с антиоксидантным воздействием (таурин 0,01 г) (суппозитории по 1000000 ME №20 вводимыми интравагинально 2 раза в день), иммунотропные эффекты которого в основном направлены на Т-лимфоциты хелперы, эффекторы, ускоренное созревание антигенспецифических лимфоцитов, активацию макрофагов и дендритных клеток.

VI группа (n=50) – комбинированный противомикробный препарат для местного применения, содержащий Орнидазол (500 мг) + Неомицина сульфат

(65000 ME) + Преднизолон (3 мг) + Эконазола нитрат (100 мг) – «Эльжина®» (АО «Вертекс», Россия) (таблетки вагинальные №6 1 раза в день).

Оценку клинико-микробиологической эффективности лечения проводили на основе динамики следующих показателей: жалоб и оценки своего самочувствия пациентками до лечения, через 5 дней, 1, 6 месяцев после окончания лечения; результатов объективного осмотра; данных микробиологического исследования.

Через полгода пациенткам с рецидивами смешанного бактериально-кандидозного дисбиоза был проведен повторный курс деконтаминационной и контаминационной терапии (учитывая полученные данные об ее эффективности - на шестимесячном сроке мониторинга клиническая эффективность комплексной терапии составила в среднем $57,5 \pm 9,2\%$). В дальнейшем, в связи с необходимостью контрацепции, большинству пациенток (134 женщины) были назначены комбинированные гормональные контрацептивы (КОК) (табл. 2.13). В зависимости от назначаемого препарата КОК они были разделены на три группы: **VII группа (n=45)** - четырехфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом («Клайра®», Bayer AG, Германия); **VIII группа (n=45)** - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг и диеногестом 2 мг («Жанин®», Bayer AG, Германия); **IX группа (n=45)** - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг («Ярина®», Bayer AG, Германия). Пациентки с рецидивом заболевания, отказавшиеся от гормональной контрацепции, были выделены в **X группу (n=98)**. Определенное количество пациенток (n=68) отказалось от дальнейшего участия в исследовании. Наблюдение за обследуемым контингентом велось в течение 1 года - оценивалось количество клинических рецидивов, состояние локального иммунитета и вагинального микробиоценоза (6 и 12 месяцев).

Об иммунологической и цитобиохимической эффективности судили на 20-е сутки от начала терапии (5-й день после окончания терапии) и через 1

месяц после окончания лечения по изменению цитохимических показателей клеток мононуклеарно-фагоцитарной и параметров антиоксидантной систем, а также по концентрации цитокинов в цервикальной слизи.

2.7. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью программы Microsoft Excel 10,0 (Windows Office 2010). Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп [М.Б. Славин, 1989; В.М. Зайцев и соавт., 2003]. Во всех случаях определялись среднее арифметическое, средняя ошибка среднего арифметического, стандартная ошибка среднего. Анализ проводился с использованием методов «Медико-биологической статистики» [Стентон Гланц, 1999], программы «STATISTICA» 6,0. Кроме того, использовались описательная статистика и непараметрический анализ данных (Mann-Whitney U Test, Kolmogorov-Smirnov Test). Для статистического анализа частотных показателей использовался метод углового преобразования Фишера (вычисление ΦI^* критерия). Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в Протоколе №4 от 23 сентября 2019 года заседания Этического комитета по проведению научных исследований ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Учитывая тот факт, что исследование будет проводиться на основе обследования больных с патологией шейки матки и включать в себя лабораторные методы – «in vitro» диагностика, что исключает риск для пациентов, комиссией было принято положительное решение о реализации данной научной работы.

Таблица 2.11. Количество выполненных исследований (1)

Исследование \ Группы	Контроль (n = 30)		I группа (n=50)		II группа (n=50)		III группа (n=50)		IV группа (n=50)		V группа (n=50)		VI группа (n=50)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>RW, HIV, CMV, HSV, EBV</i>	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
общий анализ крови, мочи	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
биохимический анализ крови	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
гинекологический осмотр	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
мазок из влагалища	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
pH-метрия влагалища	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
аминотест	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
определение вида лактофлоры	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
посев из влагалища и ц/к на наличие микрофлоры	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
ПЦР-диагностика вагинального биоценоза	30	100	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
посев из влагалища и ц/к на наличие Gn. и Trich.	30	100	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
диагностика хламидийной и микоплазменной инфекции	30	100	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
диагностика <i>Candida spp.</i>	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
ПЦР ВПЧ ВКР	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
мазок на онкоцитологию	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
кольпоскопия	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
УЗИ органов малого таза	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
НО, реактивные формы кислорода и липиды слизистой влагалища	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
состав лимфоидных клеток в крови	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, лизоцим	30	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
концентрация цитокинов в вагинальной слизи	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
цитохимия клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы в вагинальной слизи	30	100	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300	150	300
биохимическое исследование вагинального содержимого	30	100	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200
всего	690	2300	2150	4300	2150	4300	2150	4300	2150	4300	2150	4300	2150	4300

Таблица 2.12. Количество выполненных исследований (2)

Исследование \ Группы	VII группа (n=45)		VIII группа (n=45)		IX группа (n=45)		X группа (n=98)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
общий анализ крови, мочи	45	100	45	100	45	100	98	100
биохимический анализ крови	45	100	45	100	45	100	98	100
гинекологический осмотр	135	300	135	300	135	300	294	300
мазок из влагалища	135	300	135	300	135	300	294	300
pH-метрия влагалища	135	300	135	300	135	300	294	300
аминотест	135	300	135	300	135	300	294	300
определение вида лактофлоры	135	300	135	300	135	300	294	300
посев из влагалища и ц/к на наличие микрофлоры	45	100	45	100	45	100	98	100
ПЦР-диагностика вагинального биоценоза	135	300	135	300	135	300	294	300
диагностика <i>Candida spp.</i>	90	200	90	200	90	200	196	200
NO, реактивные формы кислорода и липиды слизистой влагалища	90	200	90	200	90	200	196	200
концентрация цитокинов в вагинальной слизи	90	200	90	200	90	200	196	200
цитохимия клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы в вагинальной слизи	90	200	90	200	90	200	196	200
биохимическое исследование вагинального содержимого	90	200	90	200	90	200	196	200
всего	1395	3100	1395	3100	1395	3100	3038	3100

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) у жительниц Краснодарского края (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища)

Исследование является многоаспектным социально-гигиеническим, статистическим и медико-социальным, носит ретроспективный и проспективный характер. Гинекологическую заболеваемость оценивали по данным, содержащимся в форме 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (2015–2019 гг.). Для решения задач исследования разработана комплексная методика, включающая два этапа. *На первом этапе* проведен анализ показателей количества неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае за 5 лет:

1. Проанализирована демографическая ситуация.
2. Изучены в динамике показатели и структура заболеваемости женского населения неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища.
3. Проведен детальный анализ показателей неспецифических инфекционных заболеваний влагалища
4. Рассчитаны показатели:
 - уровень заболеваемости взрослого женского населения Краснодарского края воспалительными болезнями женских половых органов;
 - общей структуры заболеваемости взрослого женского населения Краснодарского края неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища;
 - уровень заболеваемости НИЗВ среди женского населения края в зависимости от места проживания (городская, сельская местность);

- динамика частоты заболеваемости НИЗВ городского и сельского населения за 5 лет;
- возрастные показатели заболеваемости НИЗВ среди городского и сельского населения;
- анализ анамнестических данных у пациенток с НИЗВ (сексуальная активность, заболеваемость ИППП, паритет, осложнения беременности);
- наиболее часто используемые препараты в качестве лечения НИЗВ;
- динамика возрастных показателей заболеваемости НИЗВ с 2016 по 2020 гг.

Единица наблюдения – случай неспецифического инфекционного заболевания влагалища (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища). Объект исследования – неспецифическое инфекционное заболевание влагалища. Источники информации: статистические данные Росстата, Министерства здравоохранения Краснодарского края, амбулаторные карты пациенток женских консультаций на территории Краснодарского края. Объем исследования: по Краснодарскому краю – 1283641 пациентка с инфекционной патологией влагалища и шейки матки, из них 81826 выявленных случаев неспецифического инфекционного заболевания влагалища (города края – 49151 (60,5%), сельская местность – 32675 (39,5%)) (рис. 3.1).



Рисунок 3.1. Распределение случаев неспецифического инфекционного заболевания влагалища по Краснодарскому краю (n=81826) (%), 2015–2019 гг.)

На втором этапе статистического исследования явилось сравнительное изучение особенностей территориального распределения частоты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в условиях каждого из 47 административных районов Краснодарского края.

Таблица 3.1. Заболеваемость женщин воспалительными болезнями женских половых органов (от общего числа взрослого женского населения) (‰)

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
РФ	55,8	55,7	55,7	56,2	56,4
Краснодарский край	28,9	28,6	30,0	30,2	30,2

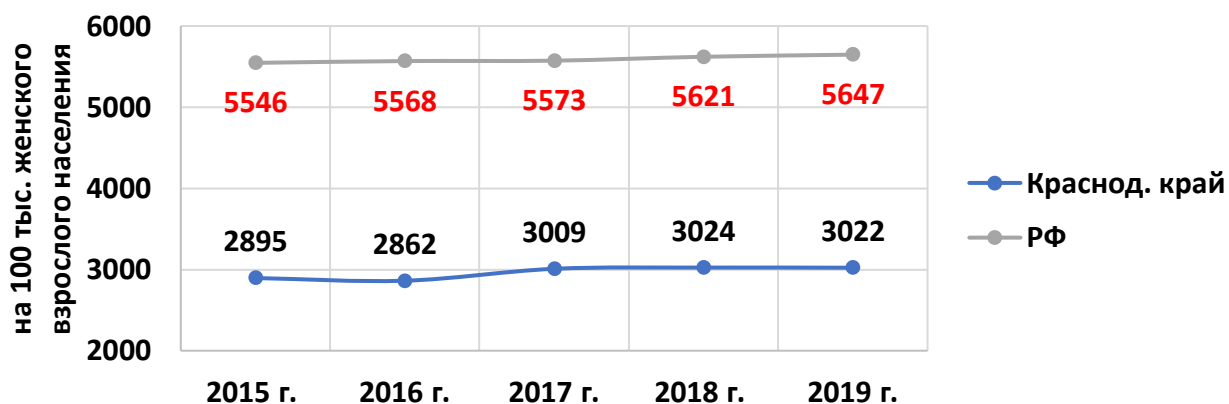


Рисунок 3.2. Динамика показателей воспалительных болезней женских половых органов в среднем по Краснодарскому краю и Российской Федерации

Заболеваемость воспалительными болезнями женских половых органов в Краснодарском крае (по данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2020) составляет в среднем за 5 лет $29,6 \pm 1,3$ случая на 1000 взрослого женского населения ($p < 0,05$), что почти в 2 раза меньше, чем с средним по Российской Федерации ($56,0 \pm 1,4\%$) (табл. 3.1, рис 3.2). При этом статистики неспецифических инфекционных заболеваний влагалища как в целом по РФ, так и по регионам не ведется.

Интенсивный показатель заболеваемости женщин воспалительными болезнями женских половых органов в Краснодарском крае в 2015 г. составил 2895 на 100 тыс. женского населения (по Российской Федерации 5546) и течение последних лет он практически не изменился и составил 3022 на 100 тыс. женского населения, то есть в среднем за 5 лет - 2962 ± 60 ($p > 0,05$), такая же тенденция наблюдается в целом по Российской Федерации (5591 ± 105 ; $p > 0,05$).

Если по общей заболеваемости женщин воспалительными болезнями женских половых органов в Российской Федерации ведется статистика, то по заболеваемости женского населения инфекционной патологией влагалища и шейки матки и, в частности, неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища такой статистики нет.

Изучение гинекологической заболеваемости официальными статистическими методами затруднено в связи с регистрацией в учетных формах лишь незначительной части данной патологии, что может препятствовать полной оценке и сравнительному анализу распространенности неспецифических инфекционных заболеваний влагалища, и их взаимосвязи с другими гинекологическими заболеваниями. Регистрация НИЗВ в соответствии с МКБ-10 также затруднена в связи с отсутствием в ней таких наиболее встречающихся заболеваний, как бактериальный вагиноз и неспецифический вагинит, что приводит к существенным различиям в регистрируемых показателях. Это приводит к установлению диагноза, не совсем соответствующего принятым шифрам, лишь приближенно отражающим этиологическую составляющую патологии. Так, например, при неспецифическом вульвовагините традиционно применяются подрубрики N76.1 - «подострый или хронический вульвовагинит», N76 - «другие воспалительные заболевания влагалища и вульвы» или N77 - «изъязвление и воспаления вульвы и влагалища при болезнях, классифицируемых в других рубриках», при

бактериальном вагинозе - N89.8 - «другие невоспалительные болезни влагалища» и N89.9 - «невоспалительная болезнь влагалища неуточненная».

Таблица 3.2. Доля и динамика неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в структуре болезней мочеполовой системы среди взрослого женского населения Краснодарского края за 5 лет (МКБ-10)

Нозологическая форма	Шифр по МКБ-10	2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Острый, подострый и хронический вагиниты	N76.0 N76.1	431952	35,6	413116	29,9	461019	29,8	493741	28,8	487935	28,6
Другие невоспалительные болезни влагалища и невоспалительная болезнь влагалища неуточненная	N89.8 N89.9	254281	20,9	284150	20,6	237141	15,4	398221	23,2	385452	22,6
Вульвовагинальный кандидоз	B37.3	151163	12,5	193652	14,0	145281	9,4	210510	12,3	206945	12,1
Всего НИЗВ	N76.0 N76.1 N89.8 N89.9 B37.3	837396	69,0	890918	64,5	843441	54,6	1102472	64,3	1080332	63,3
Болезни мочеполовой системы, включая кандидоз	B37.3	1213702	100	1379311	100	1544013	100	1712531	100	1703943	100

В настоящее время доля НИЗВ в структуре заболеваний мочеполовой системы взрослого женского населения Краснодарского края занимает лидирующие позиции и в среднем за 5 лет составляет $63,1 \pm 5,1\%$ ($p < 0,05$) (табл. 3.2). В то же время трудности диагностики смешанных форм НИЗВ создают трудности как в ведении таких пациенток, так и к шифрованию по системе МКБ-10, что в дальнейшем ведет к путанице в статистическом анализе и невозможности адекватной оценки состояния помощи контингенту с этими нозологическими единицами.

В течение 5 лет был проведен анализ 1283641 амбулаторных карт и чек-листов женских консультаций пациенток с инфекционной патологией влагалища и шейки матки, среди которых выявлено 181826 больных с диагнозами «Неспецифическое инфекционное заболевание влагалища», «Бактериальный вагиноз» (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища) женских консультаций всех районов Краснодарского края (табл. 3.2-3.3).

Таблица 3.3. Структура медианы инфекционной патологии влагалища и шейки матки взрослого женского населения Краснодарского края (2015–2019 гг.)

Нозологическая форма	Шифр по МКБ-10	Частота выявления	
		n	%
Вульвовагинальный кандидоз	B37.3	704391	54,9
Неспецифический вульвовагинит	N76.0	471056	36,7
Бактериальный вагиноз	N89.8	385113	30,0
Хламидийная инфекция	A56.1	143171	11,2
Микоплазменная инфекция	A49.3	206014	16,0
Папилломавирусная инфекция	B33.8	422619	32,9
Герпетическая инфекция	B00.8	53720	4,2
Цитомегаловирусная инфекция	B25.8	18146	1,4
Трихомониаз	A59.0	85924	6,7

Наиболее частой инфекционной патологией влагалища и шейки матки среди взрослого женского населения Краснодарского края является вульвовагинальный кандидоз (54,9%), зачастую принимающий хроническое течение с частыми обострениями и неспецифические инфекционные заболевания влагалища в виде неспецифического вульвовагинита и бактериального вагиноза (в сумме 66,7%).

Общее число выявленных НИЗВ в Краснодарском крае составило в среднем 2122 ± 56 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$). При этом за 5 лет количество женщин с НИЗВ увеличилось в 1,2 раза (116%) (рис. 3.3). С одной стороны данный показатель свидетельствует об улучшении диагностики НИЗВ и более

частой обращаемости к специалистам пациенток в Краснодарском крае, с другой, все же свидетельствует об истинном увеличении количества женщин с хроническими неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища.

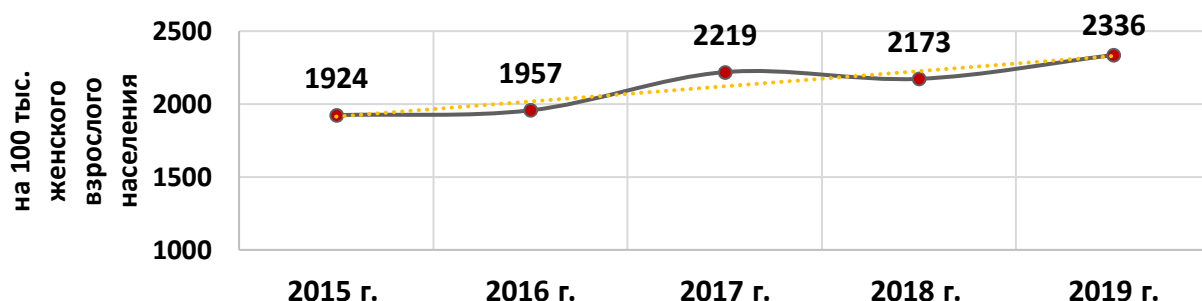


Рисунок 3.3. Динамика показателей заболеваемости взрослого женского населения неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища в Краснодарском крае

При сравнении показателей заболеваемости неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища среди городского и сельского населения Краснодарского края выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость от нахождения пациенток в городе или в сельской местности, но, при этом, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению выявляемости случаев НИЗВ в сельской местности (рис. 3.4).

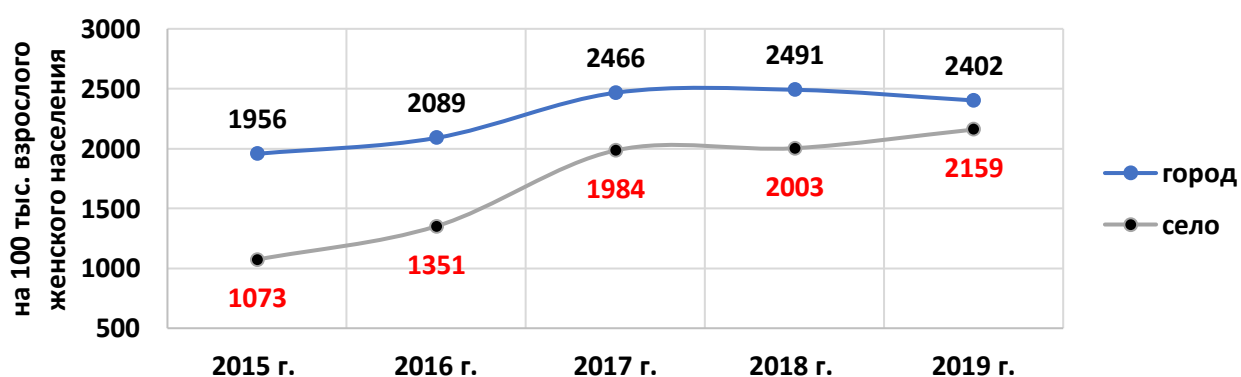


Рисунок 3.4. Сравнительная оценка показателей заболеваемости неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища среди городских и сельских женщин Краснодарского края

В среднем за 5 лет в городах края диагностировано НИЗВ 2281 ± 225 ($p < 0,05$) случаев на 100 тыс. женского взрослого населения, в сельской местности - 1714 ± 154 ($p < 0,05$) случаев.

Третьим этапом ретроспективного исследования был выборочный случайный анализ 2093 неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у взрослых жительниц Краснодарского края (амбулаторные карты женских консультаций).

В возрастном аспекте исследование дало следующие результаты (рис. 3.5). Средний возраст пациенток, живущих в городах Краснодарского края, составил $21,1 \pm 4,3$, а сельских жителей $25,4 \pm 5,7$ лет ($p < 0,05$). Выявлено, что инфицирование неспецифической (и специфической) микрофлорой с нарушением вагинального дисбиоза может происходить достаточно быстро после полового дебюта, и наибольшее количество НИЗВ приходится на возраст 17-25 лет (57,7% - городские жители, 56,0% - сельские), в следующие 10 лет (с 26 до 35 лет) происходит снижение количества НИЗВ (до 27,7% в городе и 30,0% на селе). При этом статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между городским и сельским населением Краснодарского края выявлены лишь для возрастных групп 18-20 и 21-25 лет - заметна тенденция более раннего выявления НИЗВ у городских жительниц – на 6,3% в возрасте 18-20 лет.

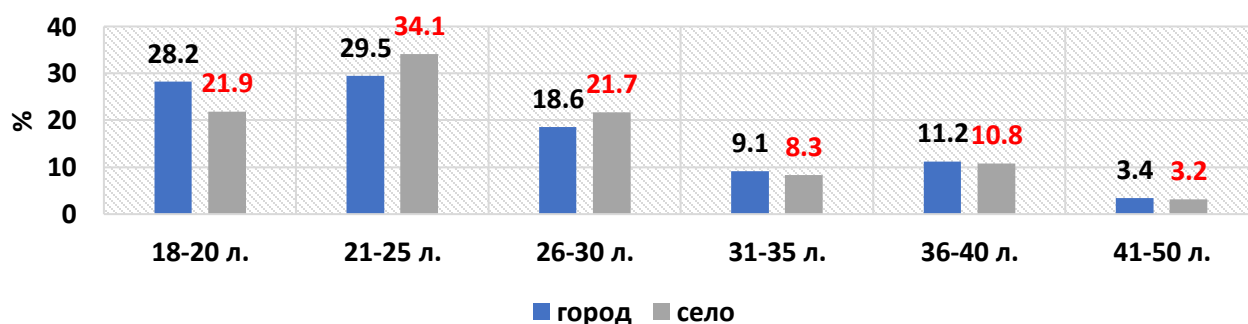


Рисунок 3.5. Возрастная структура неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у взрослых жительниц Краснодарского края (город/село) (в среднем за 5 лет)

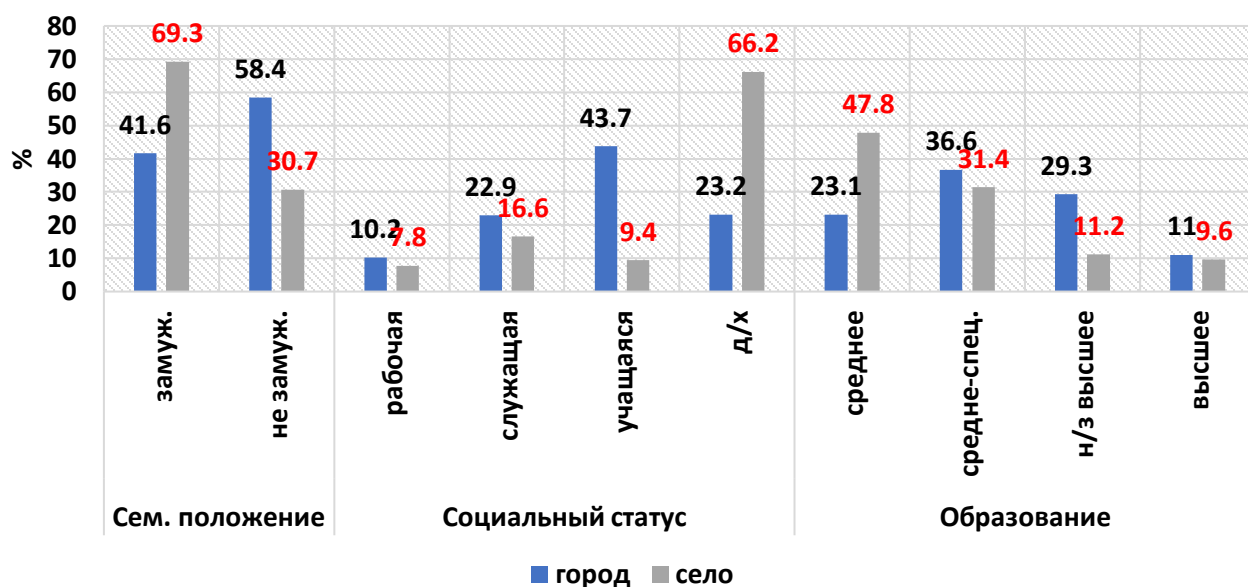


Рисунок 3.6. Социальная характеристика неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у взрослых жительниц Краснодарского края (город/село)

Анализ социального статуса пациенток Краснодарского края показал достоверные различия ($p < 0,05$) между жителями городской и сельской местности по социальному и семейному положению, а также уровню образования у пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (рис. 3.6). Подавляющее большинство обследованных не имели высшего образования (89,0% городских и 90,4% сельских жителей). Значительная часть пациенток не имела постоянного места работы. Домохозяйками являлись 23,2% городских женщин и 66,2% сельских. Большая часть сельских женщин состояли в зарегистрированном браке (69,3%).

При оценке анамнестических данных (ретроспективный анализ амбулаторных карт и чек-листов 2093 пациенток) определенных особенностей менструальной функции и гормонального статуса не выявлено. Средний возраст менархе составил $12,4 \pm 1,3$ года у городских жительниц и $13,1 \pm 1,2$ года у сельских, средний возраст полового дебюта – $17,8 \pm 1,4$ года и $18,2 \pm 1,3$ года соответственно. Интервал от менархе до сексуального дебюта в 2–3 года был

зарегистрирован $39,1 \pm 2,1$ % городских пациенток и $41,2 \pm 2,4$ % сельских ($p \geq 0,05$). Среднее значение интервала между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни у пациенток с НИЗВ - 3,0 (2,0–5,0) лет (рис. 3.7). Большинство пациенток (88,9% городских жительниц и 75,4% сельских) вели регулярную половую жизнь. При этом в городе один половой партнер был у 58,4% женщин, а на селе – у 76,9% (разница достоверна; $p < 0,05$).

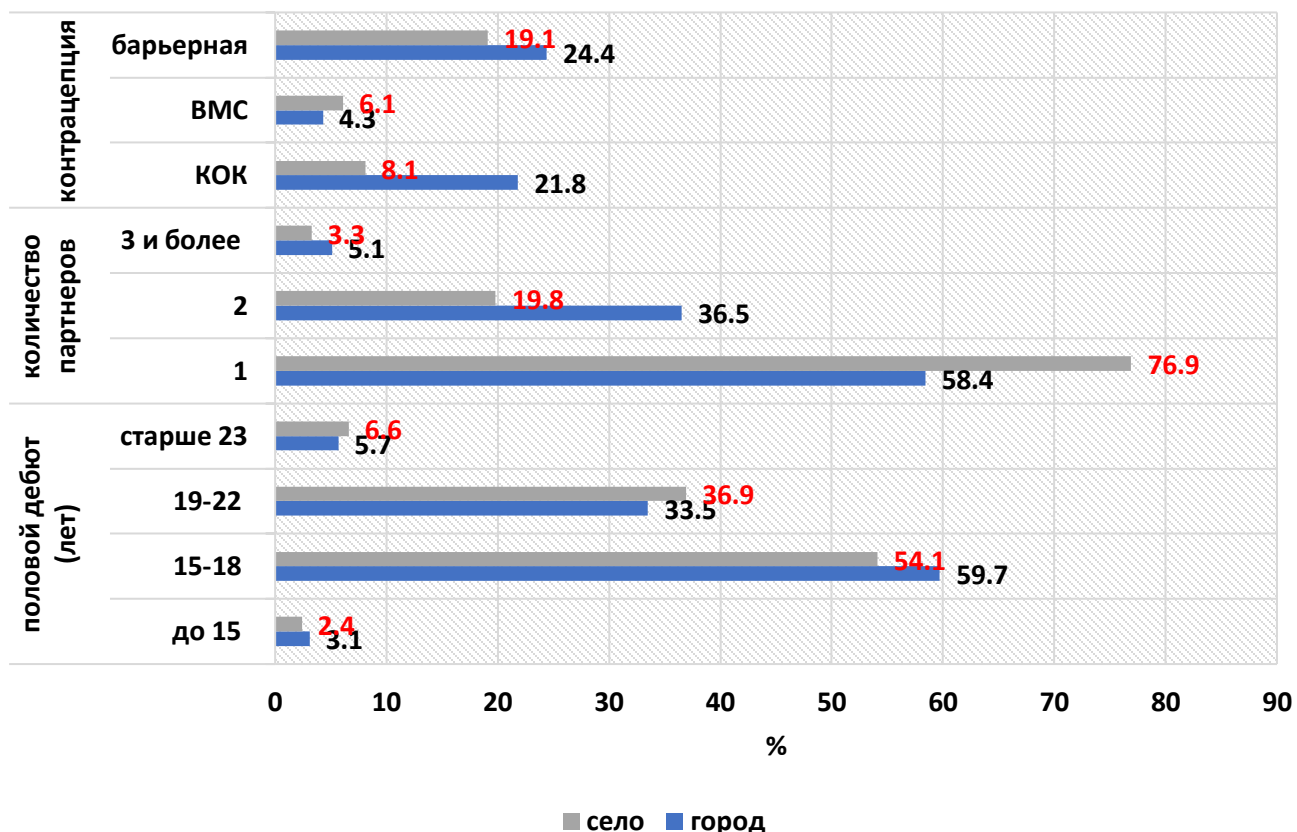


Рисунок 3.7. Сексуальное поведение жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (город/село)

Контрацепцию (исключая прерванный половой акт и календарный метод Огино-Кнауса) использовали в среднем 41,9% пациенток с НИЗВ, при этом в городах Краснодарского края контрацепция использовалась на 17,2% чаще, чем на селе (50,5 против 33,3%). Городские женщины с НИЗВ гормональную контрацепцию (комбинированные оральные контрацептивы) использовали в 2,7 раза чаще (21,8 против 8,1%). По остальным параметрам статистически

достоверных отличий в плане контрацепции у данного контингента не выявлено.

Анализ анамнестических данных по доминирующей гинекологической патологии у пациенток с НИЗВ выявил превалирование, среди заболеваний женских половых органов, обусловленных каким-либо инфекционным фактором, вульвовагинального кандидоза ($79,0 \pm 2,6\%$), на втором и третьем местах оказались папилломавирусная и микоплазменная инфекции ($49,1 \pm 5,3\%$ и $26,1 \pm 2,1\%$) (рис. 3.8, табл. 3.4).

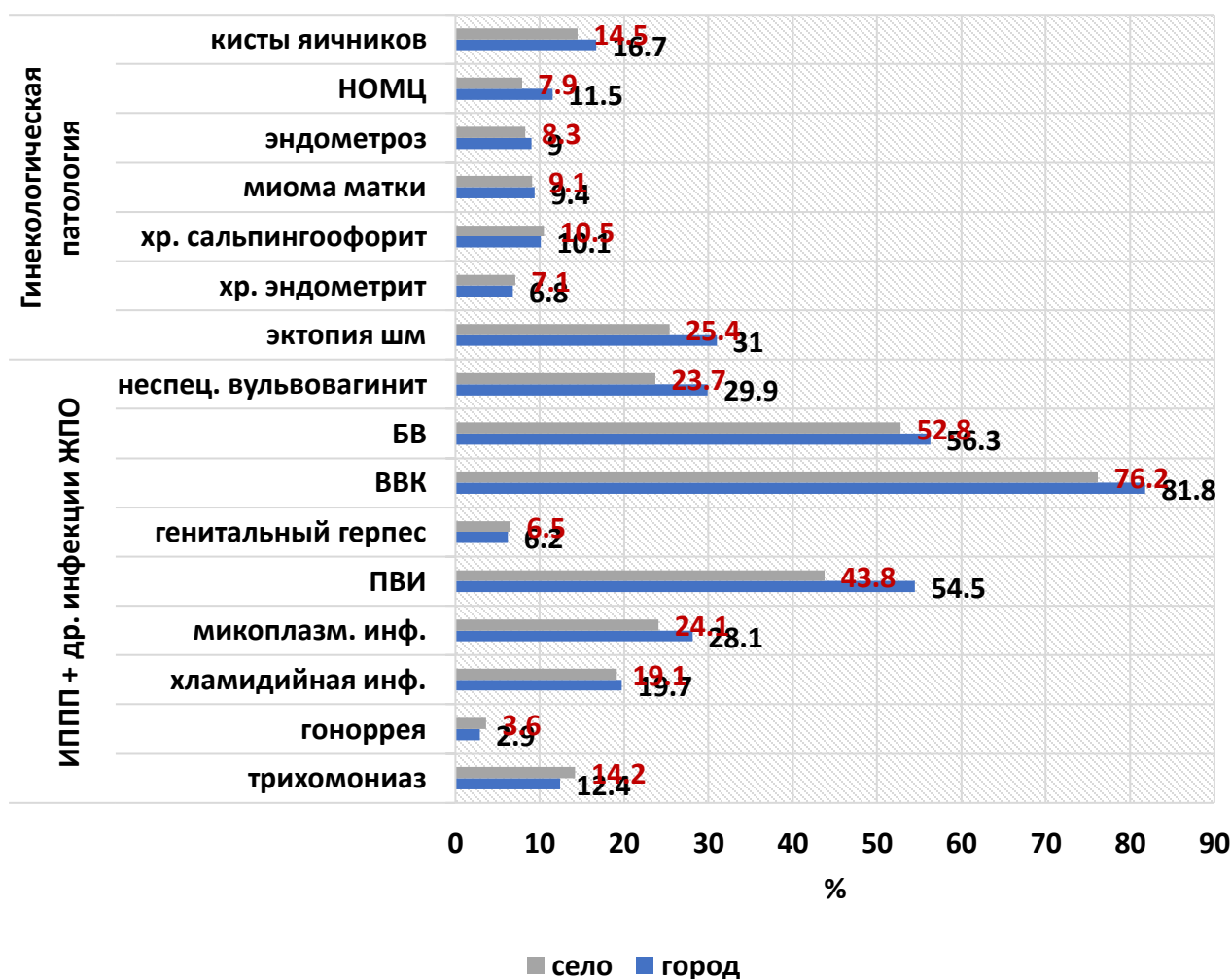


Рисунок 3.8. Гинекологическая заболеваемость жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (город/село)

Пациентки, имеющие в анамнезе ИППП, в большинстве случаев подвергались нескольким курсам антибактериальной терапии, не всегда неэффективной, что может привести к развитию устойчивости условно-патогенной микрофлоры к антибактериальным и антимикотическим средствам, нарушению вагинального эпителиального барьера с изменением качественного и количественного состава микрофлоры и, как следствие, формированию благоприятного фона для развития вагинальных дисбиозов. Достоверных различий между городским и сельским населением выявлено не было ($p < 0,05$).

Среди анамнестической гинекологической заболеваемости с выявленным морфологическим субстратом у респондентов с НИЗВ наиболее часто обнаруживались эктопия шейки матки ($28,2 \pm 3,2\%$) и кистозные образования яичников ($15,6 \pm 1,4\%$) (рис. 3.8, табл. 3.5). Также достоверных различий город/село не обнаружено ($p < 0,05$).

Таблица 3.4. Анализ данных по инфекциям, передаваемым половым путем жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (% и критерий χ^2) *

ИППП	город	село	χ^2	χ^2 критическое	P
трихомониаз	12,4	14,2	1,8	15,507	$>0,05$
гонорея	2,9	3,6	0,7	15,507	$>0,05$
хламидийная инфекция	19,7	19,1	0,6	15,507	$>0,05$
микоплазменная инфекция	28,1	24,1	4,0	15,507	$>0,05$
папилломавирусная инфекция	54,5	43,8	10,7	15,507	$<0,05$
генитальный герпес	6,2	6,5	0,3	15,507	$>0,05$
вульвовагинальный кандидоз	81,8	76,2	5,6	15,507	$>0,05$
бактериальный вагиноз	56,3	52,8	3,5	15,507	$>0,05$
неспецифический вульвовагинит	29,9	23,7	6,2	15,507	$>0,05$

*Число степеней свободы равно 8. Значение критерия χ^2 составляет 3,71. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 15,507. Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$.

Таблица 3.5. Анализ данных по гинекологической заболеваемости жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (% и критерий χ^2) *

ИППП	город	село	χ^2	χ^2 критическое	P
эктопия шейки матки	31	25,4	5,6	12,592	>0,05
хр. эндометрит	6,8	7,1	0,3	12,592	>0,05
хр. сальпингоофорит	10,1	10,5	0,4	12,592	>0,05
миома матки	9,4	9,1	0,3	12,592	>0,05
эндометриоз	9,0	8,3	0,7	12,592	>0,05
нарушения менструального цикла	11,5	7,9	3,6	12,592	>0,05
кисты яичников	16,7	14,5	2,2	12,592	>0,05

*Число степеней свободы равно 6. Значение критерия χ^2 составляет 1,87. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 12,592. Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$.

Самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность зарегистрированы у 14,4% городских женщин с НИЗВ и 15,5% сельских (разница недостоверна; $p > 0,05$) (рис. 3.9; табл. 3.6).

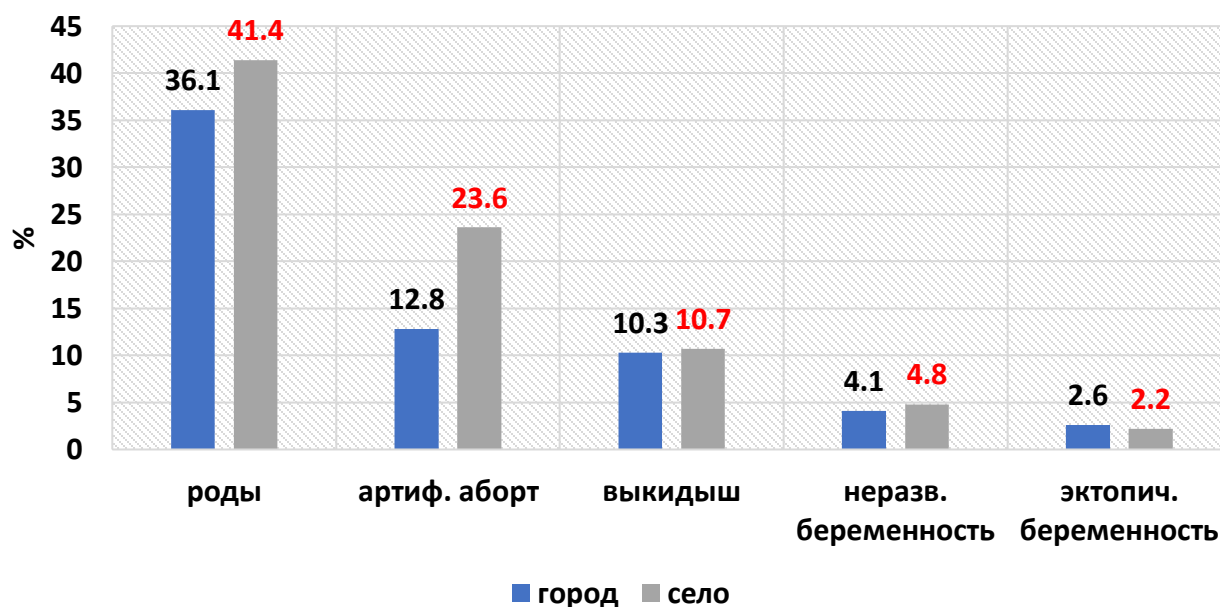


Рисунок 3.9. Паритет жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (город/село)

Таблица 3.6. Результаты анализа репродуктивной функции жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (% и критерий χ^2) *

паритет	город	село	χ^2	χ^2 критическое	P
беременности	49,9	52,7	13,2	11,7	>0,05
роды	36,1	41,4	7,4	11,7	>0,05
артифициальный аборт	12,8	23,6	25,2	11,7	<0,05
самопроизвольный выкидыш	10,3	10,7	7,3	11,7	>0,05
неразвивающаяся беременность	4,1	4,8	2,4	11,7	>0,05
эктопическая беременность	2,6	2,2	1,2	11,7	>0,05

*Число степеней свободы равно 5. Значение критерия χ^2 составляет 9,45. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,05$ составляет 11,7. Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p>0,05$. Уровень значимости $p=1,000$.

Средний возраст первых родов у наших пациенток составил $26,5\pm 6,1$ года в городах Краснодарского края и $23,9\pm 5,4$ года в сельской местности. Пациентки с НИЗВ в городской и сельской местности были однородны по количеству беременностей ($F=2,8$; $p>0,05$), родов ($F=5,3$; $p>0,05$), самопроизвольных выкидышей ($F=0,4$; $p>0,05$), неразвивающихся ($F=0,7$; $p>0,05$) и внематочных беременностей ($F=0,4$; $P>0,29$), но различны по числу артифициальных абортов ($F=10,8$; $p<0,05$).

Анамнестически у 74,3% городских женщин и 68,5% сельских, из числа родивших, имело место осложненное течение беременности и родов (угроза прерывания, преэклампсия, плацентарная недостаточность и др.) (рис. 3.10, табл. 3.7). Указания на послеродовые осложнения (субинволюция матки, послеродовые гнойно-септические осложнения) были у 10,6% городских и 12,4% сельских пациенток. При этом разницы между количеством осложнений у женщин с НИЗВ в городской и сельской местности не было выявлено ни по одному параметру.

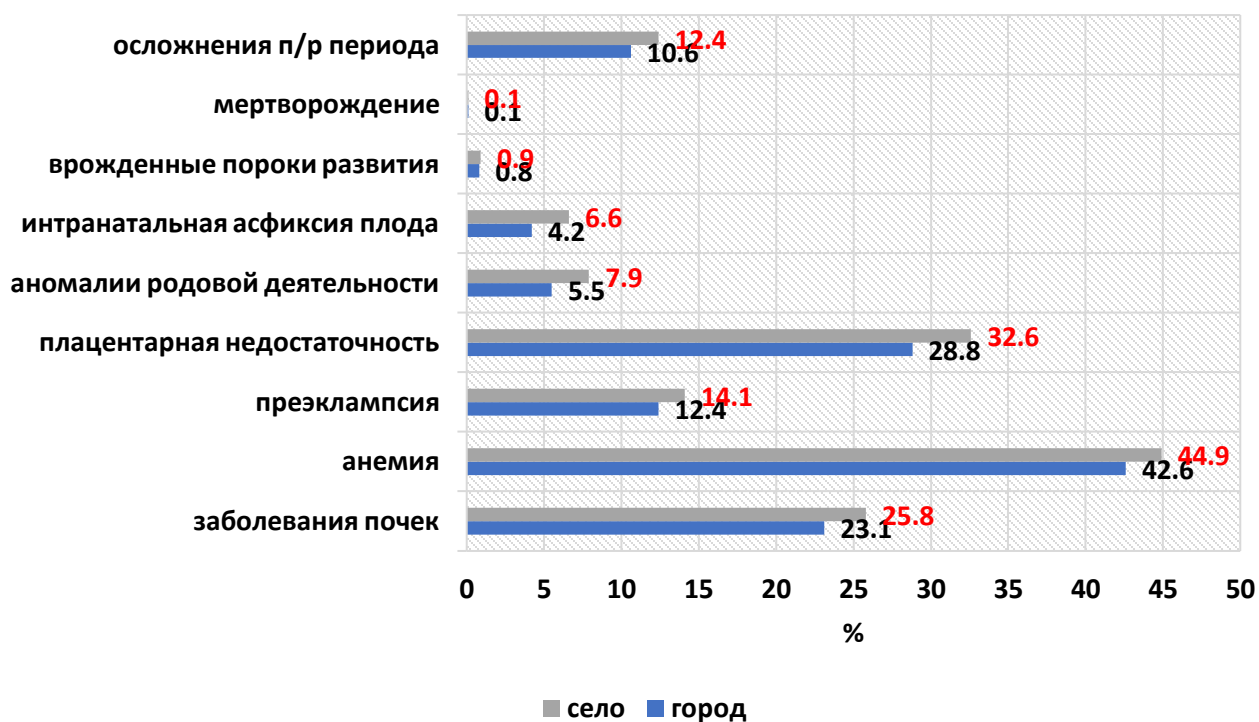


Рисунок 3.10. Анамнестические данные по течению беременности, родов и послеродового периода у жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (город/село)

Они были однородны по количеству экстрагенитальной патологии (гестационные пиелонефриты - $F=2,7$; $p>0,05$, анемии беременных - $F=2,3$; $p>0,05$), осложнений беременности (угроза прерывания беременности - $F=5,2$; $p>0,05$, преэклампсия - $F=1,7$; $p>0,05$, плацентарная недостаточность - $F=3,8$; $p>0,05$), родов (аномалии родовой деятельности - $F=2,4$; $p>0,05$, интранатальная асфиксия плода - $F=2,4$; $p>0,05$) и осложнений послеродового периода ($F=1,8$; $p>0,05$). В то же время, полученные данные свидетельствуют о повышенном количестве осложнений беременности и родов у пациенток с НИЗВ по сравнению с общепопуляционными и характерными для данного региона, что говорит о взаимообусловленности состояние микроэкологии влагалища и вышеперечисленных осложнений, и связано с гормональными, локальными

иммунными нарушениями, воспалительной реакции с повышением уровня простагландинов и провоспалительных цитокинов.

Таблица 3.7. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у жительниц Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (город/село) (% и критерий χ^2) *

осложнения	город	село	χ^2	χ^2 критическое	P
заболевания почек	23,1	25,8	6,2	15,507	>0,05
анемия	42,6	44,9	9,8	15,507	>0,05
угроза прерывания беременности	51,9	57,1	9,6	15,507	>0,05
преэклампсия	12,4	14,1	5,1	15,507	>0,05
плацентарная недостаточность	28,8	32,6	7,3	15,507	>0,05
аномалии родовой деятельности	5,5	7,9	3,7	15,507	>0,05
интранатальная асфиксия плода	4,2	6,6	3,7	15,507	>0,05
врожденные пороки развития	0,8	0,9	0,05	15,507	>0,05
мертворождение	0,1	0,1	-	15,507	>0,05
осложнения послеродового периода	10,6	12,4	3,3	15,507	>0,05

*Число степеней свободы равно 9. Значение критерия χ^2 составляет 4,9. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 15,507. Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$.

Никотиновая зависимость выявлена у 23,4% городских и у 26,1% сельских пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища.

Проведенный анализ свидетельствует, что Краснодарский край относится к регионам с высоким уровнем неспецифических инфекционных заболеваний влагалища. При этом, если еще 5 лет назад разница в количестве заболевших НИЗВ между городом и селом была статистически значима, то в настоящее время она все больше нивелируется. Заболевание достаточно часто носит

хронический характер с частыми рецидивами. При этом заболевании статистически значимо увеличивается количество осложнений гестации по сравнению со здоровым контингентом. Анамнестические данные по наличию инфекций, передаваемых половым путем, паритету, количеству осложнений гестации статистически достоверной разницы между сельскими и городскими жителями (пациентки с НИЗВ) не выявило.

3.1.1. Территориальное картографирование распространения неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае

Изучение географических различий распространения заболевания является важным этапом эпидемиологических исследований, оно предусматривает выявление местных факторов, имеющих отношение к этиопатогенезу заболевания и требует медико-географического исследования конкретных территорий, что связано с комплексным воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды человека, а также с некоторыми поведенческими факторами. Для изучения особенностей пространственного распространения неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в административных территориях Краснодарского края были вычислены интенсивные показатели заболеваемости населения этих территорий в целом и отдельно для взрослого женского населения каждого города и района за 2015-2019 гг. Картографический анализ позволяет с помощью математико-статистического метода оценки колебаний ряда и типичных средних величин установить 3 уровня заболеваемости НИЗВ, в соответствии с которыми выделено 3 группы районов края, отличающихся по уровню заболеваемости (низкий, умеренный, высокий) (табл. 3.8; рис 3.11). В первую группу (низкий уровень НИЗВ) вошли 6 районов (до 1500 на 100 тыс. женского населения), во вторую группу (умеренный уровень НИЗВ) вошло 16 районов с уровнем заболеваемости ниже среднего краевого показателя (от 1500

до 2000), в третью группу (высокий уровень НИЗВ) - 23 района с показателем заболеваемости (от 2000 и выше на 100 тыс. женского населения). Разница между уровнем заболеваемости в группах районов статистически достоверна ($t = 1,68$).

Таблица 3.8. Интенсивные показатели неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у взрослого женского населения Краснодарского края (в среднем за 5 лет)

№№	Район	Интенсивный показатель
Низкий		
1	Отрадный	1216
2	Староминский	1403
3	Кавказский	1481
4	Брюховецкий	1456
5	Калининский	1464
6	Крыловский	1498
Умеренный		
7	Тихорецкий	1524
8	Кропоткин	1528
9	Приморско-Ахтарский	1531
10	Горячий Ключ	1617
11	Щербиновский	1620
12	Крымский	1675
13	Северский	1691
14	Ленинградский	1694
15	Новопокровский	1714
16	Мостовский	1728
17	Павловский	1781
18	Каневский	1790
19	Гулькевичский	1795
20	Белоглинский	1828
21	Тбилисский	1852
22	Кореновский	1924
Высокий		
23	Апшеронский	2021
24	Ейский	2029
25	Анапский	2103
26	Куцевский	2214
27	Темрюкский	2471
28	Абинский	2477
29	Курганинский	2469
30	Успенский	2489

31	Новокубанский	2494
32	Славянск-на-Кубани	2572
33	Армавир	2596
34	Лабинский	2609
35	Динской	2612
36	Тимашевский	2717
37	Красноармейский	2729
38	Выселковский	2836
39	Геленджик	3021
40	Сочи	3085
41	Туапсинский	3091
42	Туапсе	3094
43	Краснодар	3317
44	Белореченский	3362
45	Тихорецк	3370
46	Новороссийск	3406



Рисунок 3.11. Зоны заболеваемости неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища в Краснодарском крае

Картограмма демонстрирует особенности территориальной распространенности неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае и, с одной стороны, она свидетельствует о

неравномерности распространения, с другой - в северной части территории, по всему периметру с запада на восток, далее на юг четко выделяется зона повышенного распространения НИЗВ (особенно это характерно для района с развитой курортной инфраструктурой). Полученные данные свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения причин высокого и низкого уровня заболеваемости НИЗВ в Краснодарском крае.

3.1.2. Верификация диагноза и микробиологическая характеристика пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища в Краснодарском крае

Согласно клиническим рекомендациям РФ (2013-2017) по нозологической единице «Бактериальный вагиноз» (категория МКБ10 - N89): «Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3-х из 4-х критериев (критерии Amsel): выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом; значение pH вагинального отделяемого $>4,5$; положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле вагинального отделяемого с 10% раствором КОН в равных пропорциях); обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого». Лабораторные исследования, применяемые при этом заболевании могут включать микроскопическое исследование вагинального отделяемого; культуральное исследование для определения видового и количественного состава микробиоты влагалища, в том числе: выделения и идентификации *G. vaginalis*; выделения и идентификации других факультативных и/или облигатных анаэробов; выделения и идентификации лактобацилл (при БВ наблюдается отсутствие роста лактобацилл или резкое снижение их количества ($<10^4$ КОЕ/мл)); выделения и идентификации *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* и молекулярно-биологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК микроорганизмов, используются для

выявления лактобацилл, *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* и других, в том числе трудно культивируемых бактерий.

В ходе проведенного исследования проанализирована 2093 амбулаторная карта пациенток с диагнозом «N89 - Бактериальный вагиноз», являющимся основным в нозологии «Неспецифических инфекционных заболеваний влагалища», выявлено явное преобладание верификации диагноза на основании характера выделений и микроскопического исследования вагинального отделяемого (рис. 3.12).

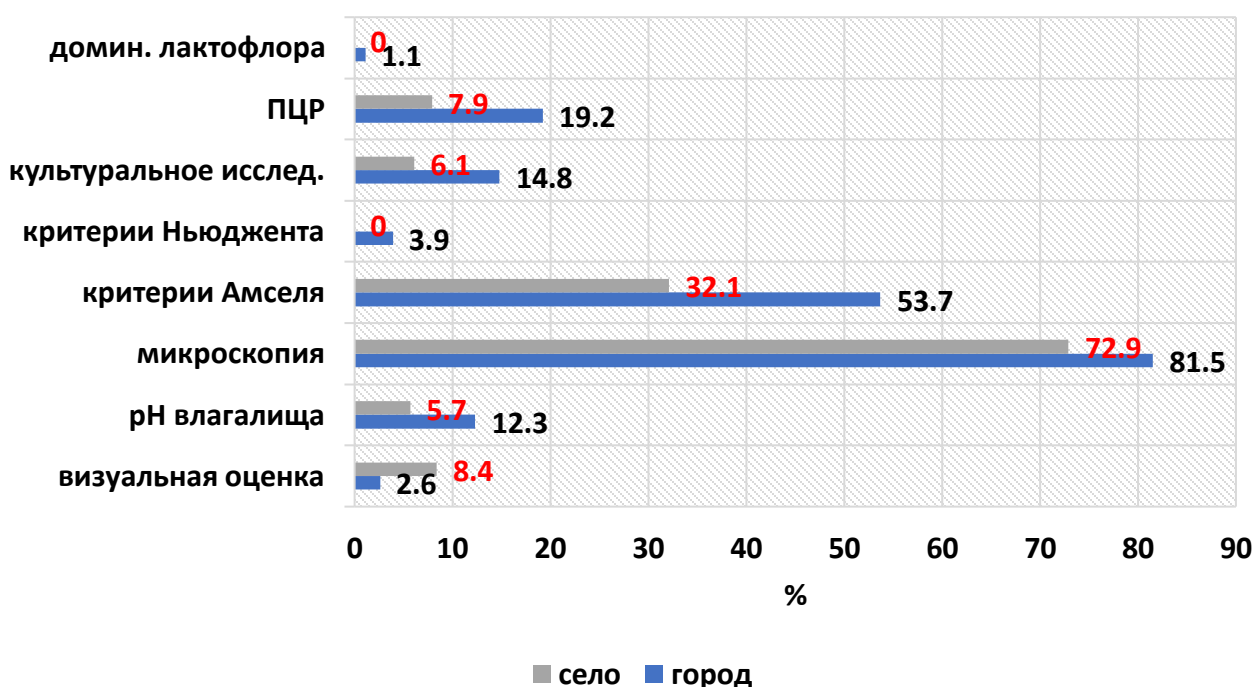


Рисунок 3.12. Частота проведения различных методов диагностики неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае (город/село)

Наиболее часто для верификации диагноза «N89 - Бактериальный вагиноз» использовались жалобы – 82,1% пациенток (зуд, жжение (61,4%), патологические бели (58,2%), дискомфорт, диспареуния (27,9%), дизурические явления (12,6%)), визуальная диагностика (умеренные или обильные выделения из влагалища с неприятным запахом), дополняющиеся микроскопией

вагинального мазка (окраска по Граму) с обнаружением «ключевых» клеток (в среднем $77,2 \pm 5,4\%$; $p < 0,05$), при этом дополнительные методы диагностики для соблюдения критериев Амсея (положительный аминотест с 10% КОН и определение pH вагинального отделяемого) проводилось лишь в примерно половине случаев (в среднем $42,9 \pm 10,6\%$; $p < 0,05$).

Культуральные и молекулярно-биологические исследования с определением видового и количественного состава вагинальной микробиоты, в Краснодарском крае пока не пользуется популярностью (видимо в связи с его дороговизной) и составляют, соответственно $10,45 \pm 4,4$ и $13,55 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$). При этом обследование с анализом лишь микроскопической картины в большинстве случаев приводит к эмпирическому назначению терапии, т.е. без определения вида микроорганизма-возбудителя и степени его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Длительность заболевания НИЗВ составляла от 1 года до 12 лет (в среднем $3,6 \pm 2,4$ года), частота рецидивов была в среднем $4,1 \pm 1,9$ раз в год.

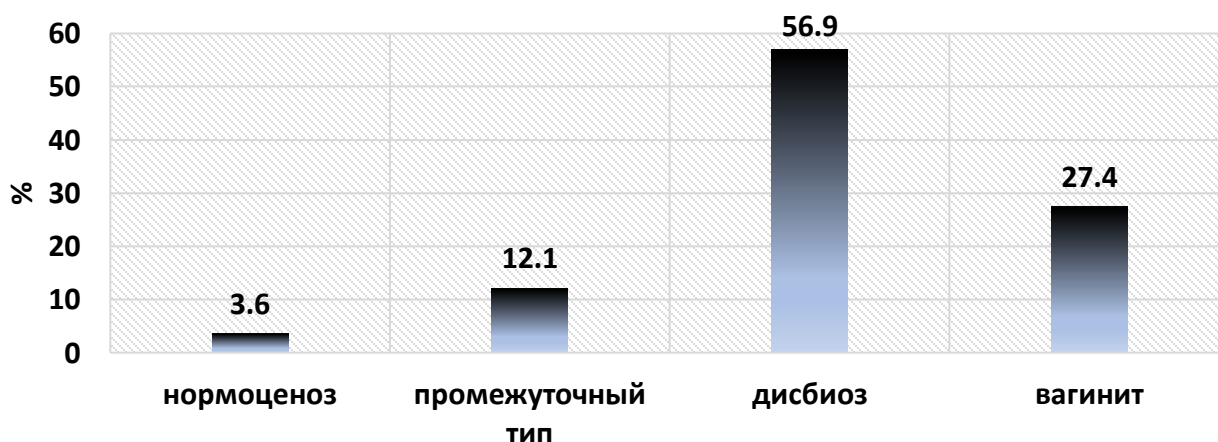


Рисунок 3.13. Микробиологическая характеристика пациенток Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища

Эпидемиологический ретроспективный анализ состояния вагинальной микрофлоры по результатам микроскопического исследования и распределением их по классификации Кира Е.Ф. [2001] показал, как и

ожидалось, практически отсутствие пациенток с нормоценозом ($3,6 \pm 4,4\%$) (рис. 3.13). Вагинальных дисбиозов верифицировано $56,9 \pm 4,6\%$, а мазков воспалительного типа $27,4 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$).

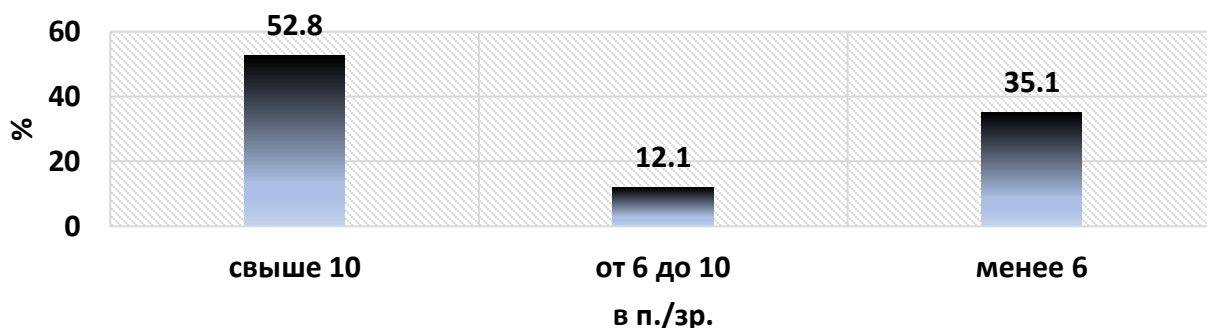


Рисунок 3.14. Лейкоцитарная реакция во влагалищных мазках пациенток Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища

Лейкоцитарная реакция при микроскопическом исследовании влагалищных мазков была достаточно разнообразной (рис. 3.14). Повышенное количество лейкоцитов во влагалищных мазках регистрировалось больше, чем у половины пациенток ($52,8 \pm 6,2\%$; $p < 0,05$), в то же время регистрировалось достаточно большое количество мазков, в которых количество лейкоцитов было меньше 6 в поле зрения ($35,1 \pm 4,7\%$; $p < 0,05$).

Бактериологическое и молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого было проведено лишь 9819/81826 пациенткам Краснодарского края с НИЗВ (12,0%). У большинства респондентов были выделены микробные ассоциации, представленные 2–3 морфотипами патогенной и условно-патогенной (УПМ) флоры. В основном они представляли из себя ассоциации анаэробно-аэробной микрофлоры (рис. 3.15). Наиболее частыми представителями анаэробной микрофлоры являлись *Gardnerella vaginalis* ($88,5 \pm 10,3\%$), *Mobiluncus spp.* ($70,8 \pm 8,5\%$) и *Bacteroides spp.* ($49,2 \pm 6,8\%$). Среди аэробов преобладали *Corynebacterium spp.* ($58,3 \pm 7,1\%$), *Staphylococcus epidermidis* ($56,9 \pm 9,4\%$), *Streptococcus spp.* ($51,7 \pm 6,8\%$),

Enterococcus spp. ($49,2 \pm 6,1\%$) и *Staphylococcus spp.* ($48,4 \pm 5,5\%$) ($p < 0,05$). Также определялось высокая обсемененность пациенток грибами рода *Candida* – $72,3 \pm 9,1\%$. Относительно нормальное количество лактобацилл определялось лишь у $9,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$) пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища.

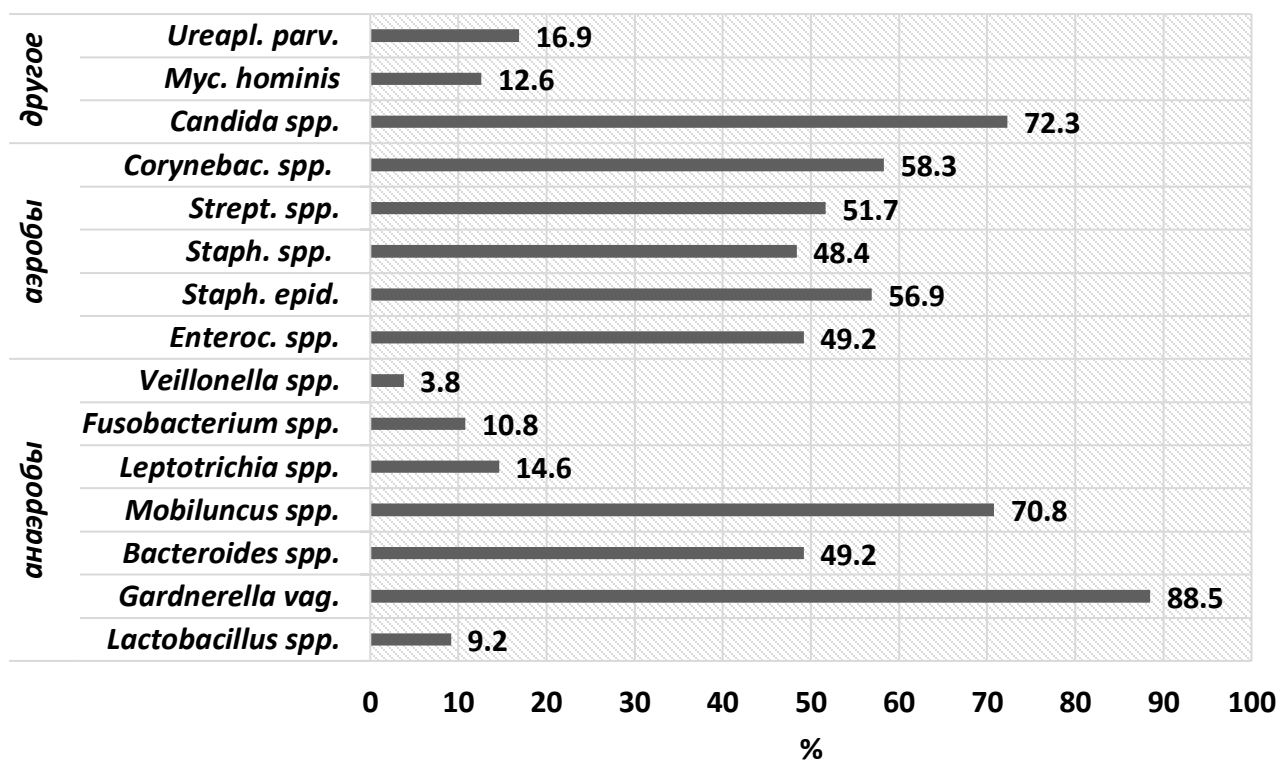


Рисунок 3.15. Состав вагинального микробиома у пациенток Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища

Анализируя данные по терапии неспецифических инфекционных заболеваний влагалища, обращает на себя внимание большой разброс в назначении лекарственных средств для лечения этой нозологии (рис. 3.16). Наиболее часто ($68,8 \pm 21,1\%$; $p < 0,05$) применялись комбинированные препараты в состав которых входят антибиотик, производное имидазола и антимикотическое средство («Полижинакс», «Тержинан», «Нео-Пенотран», «Эльжина»). Из антибактериальных средств чаще всего использовались производные нитроимидазолов (метронидазол) – $57,1 \pm 9,4\%$, тетрациклины

(доксциклин) – $41,3 \pm 5,7\%$ и кларитромицин – $36,8 \pm 4,9\%$ ($p < 0,05$). Также в лечении НИЗВ достаточно часто использовались биологически активные добавки (БАД) – $25,7 \pm 11,9\%$ и контаминационная терапия (эубиотики, содержащие лакто- и бифидобактерии) – $28,1 \pm 6,2\%$.



Рисунок 3.16. Используемые лекарственные средства у пациенток Краснодарского края с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища

Проведенный эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у пациенток Краснодарского края (ретроспективный анализ амбулаторных карт и чек-листов) показал высокий уровень распространенности данного заболевания в регионе с постепенным нивелированием (пятилетнее наблюдение) разницы между женщинами, проживающими в городской и сельской местности (в 2015 г. разница составляла 883 на 100 тыс. женского взрослого населения, в 2019 г. – 243 человека). При этом заболевание часто проявляется вместе с половым дебютом (чаще всего проявляется в возрасте 17-25 лет – $56,9 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$) и склонно к хронизации.

Особенностей менструальной функции, гормонального статуса и гинекологической (кроме инфекций, передающихся половым путем) и соматической заболеваемости не выявлено. ИППП, такие как вульвовагинальный кандидоз, папилломавирусная и микоплазменная инфекции у нашего контингента пациенток значительно превышали общепопуляционные значения. При этом заболевании статистически значимо увеличивается количество осложнений гестации по сравнению со здоровым контингентом. Анамнестические данные по наличию инфекций, передаваемых половым путем, паритету, количеству осложнений гестации статистически достоверной разницы между сельскими и городскими жителями (пациентки с НИЗВ) не выявило.

Картографический анализ пространственной распространенности НИЗВ в Краснодарском крае позволил выделить 3 группы районов, отличающихся по уровню заболеваемости: 1. низкий уровень НИЗВ - 6 районов (до 1500 на 100 тыс. женского населения); 2. умеренный уровень НИЗВ - 16 районов (от 1500 до 2000); 3. высокий уровень НИЗВ - 23 района от 2000 и выше на 100 тыс. женского населения. Наиболее высокий уровень НИЗВ регистрируется в северной части региона (ближе к Ростовской области), центральной (особенно г. Краснодар) и в южной части (особенно в районах с развитой курортной инфраструктурой).

При оценке микробиологического «вагинального портрета» пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища в Краснодарском крае выявлено, преобладание влагалищных дисбиозов с микст-инфекцией, сочетающей как анаэробную, так и аэробную микрофлору, часто сопровождающуюся кандидоинфекцией. Но, обращает на себя внимание низкий уровень верификации диагноза на основании культурального ($10,45 \pm 4,4\%$) и молекулярно-биологического исследования ($13,55 \pm 5,6\%$), что не позволяет определить видовой и количественный состав вагинальной микробиоты и, тем самым, выбрать адекватную терапию данного заболевания.

3.2. Изучаемые группы и предлагаемая терапия (проспективный анализ)

3.2.1. Социально-анамнестическая характеристика пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Под нашим наблюдением находилось 300 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $22,8 \pm 3,6$ лет) с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом (ВД+ХГК) и 30 условно здоровых женщин (иммуно-биохимический контроль). Все женщины исследуемых групп были стандартизированы и представлены в четырех возрастных интервалах (табл. 3.9). Пациентки с ВД+ХГК и группа контроля были однородны по возрасту ($F=4,0$; $p>0,05$), семейному положению ($F=3,0$; $p>0,05$), социальному статусу ($F=3,7$; $p>0,05$) и образованию ($F=3,15$; $p>0,05$).

Таблица 3.9. Возраст пациенток исследуемых групп

	возраст							
	18–20 лет		21–25 лет		26–30 лет		31–40 лет	
	п	%	п	%	п	%	п	%
ВД+ХГК (n=300)	28	9,3	79	26,0	138	55,3	55	9,4
контроль (n=30)	3	10,0	7	23,3	15	50,0	5	16,7

Наиболее часто вагинальный дисбиоз в сочетании с хроническим генитальным кандидозом диагностировался в возрасте 26–30 лет (138/300; 55,3%) (табл. 3.9). При этом более половины пациенток (179/300; 59,7%) не состояли в браке, хотя разница между замужними и незамужними не была достоверной ($p>0,05$) (табл. 3.10).

Таблица 3.10. Семейное положение пациенток исследуемых групп

	семейное положение			
	замужем		не замужем	
	п	%	п	%
ВД+ХГК (n=300)	121	40,3	179	59,7
контроль (n=30)	13	43,3	17	56,7

Большинство пациенток, включенных в исследование (138/300; 55,3%) не работали (домохозяйки) и имели средне-специальное (91/300; 30,3%) или среднее (81/300; 27,0%) образование, но и тут не выявлена достоверная связь между социальным статусом, уровнем образования, местом работы и заболеваемостью вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом ($p>0,05$) (табл. 3.11, рис. 3.17).

Таблица 3.11. Социальный статус и образование пациенток исследуемых групп

	социальный статус							
	рабочая		служащая		учащаяся		д/х	
	п	%	п	%	п	%	п	%
ВД+ХГК (n=300)	28	9,3	48	16,0	86	28,7	138	55,3
контроль (n=30)	3	10,0	5	16,7	9	30,0	13	43,3
	образование							
	среднее		средне-спец.		н/з высшее		высшее	
	п	%	п	%	п	%	п	%
ВД+ХГК (n=300)	81	27,0	91	30,3	75	25,0	53	17,7
контроль (n=30)	10	33,3	8	26,7	7	23,3	5	16,7

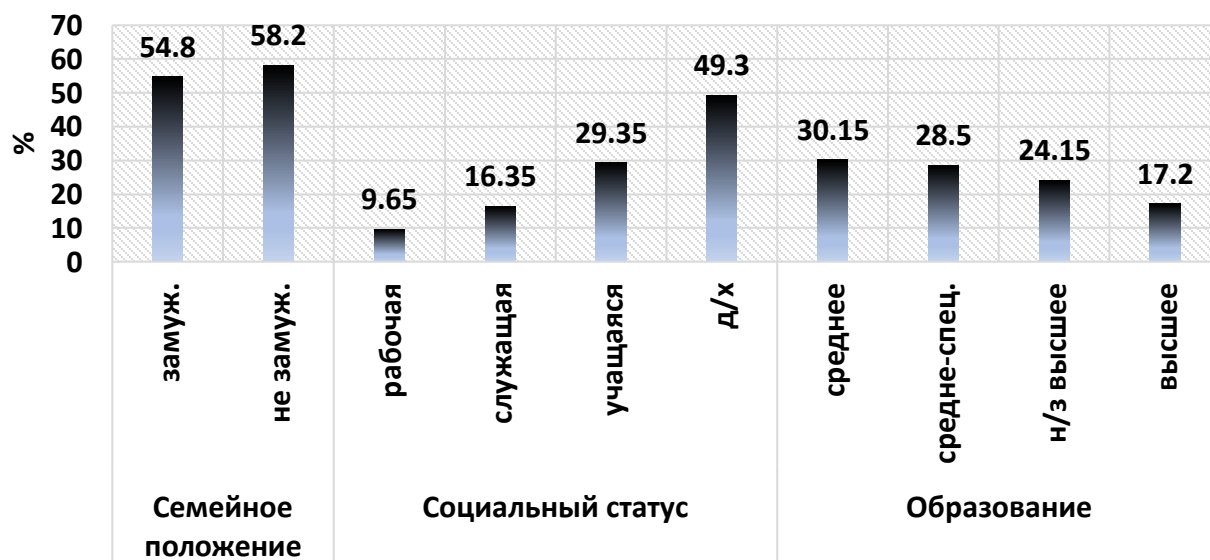


Рисунок 3.17. Медиана ($\bar{x}$) социального ранжирования женщин исследуемых групп (n=330)

Средний возраст полового дебюта в группе пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом – $17,9 \pm 1,6$ лет.

Интервал от возраста менархе до сексуального дебюта в среднем составил $5,1 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблица 3.12. Сексуальный дебют, интервал менархе и сексуального дебюта и количество половых партнеров пациенток исследуемых групп

сексуальный дебют							
до 15 лет		15–18 лет		19–22 лет		старше 23 лет	
п	%	п	%	п	%	п	%
10	3,3	175	58,3	99	33,1	16	5,3
интервал менархе/сексдебют							
3–4 года		5–6 лет		более 6 лет			
п	%	п	%	п	%		
97	32,3	138	46,0	65	21,7		
количество партнеров							
1		2		3 и более			
п	%	п	%	п	%		
194	64,7	77	25,6	29	9,7		

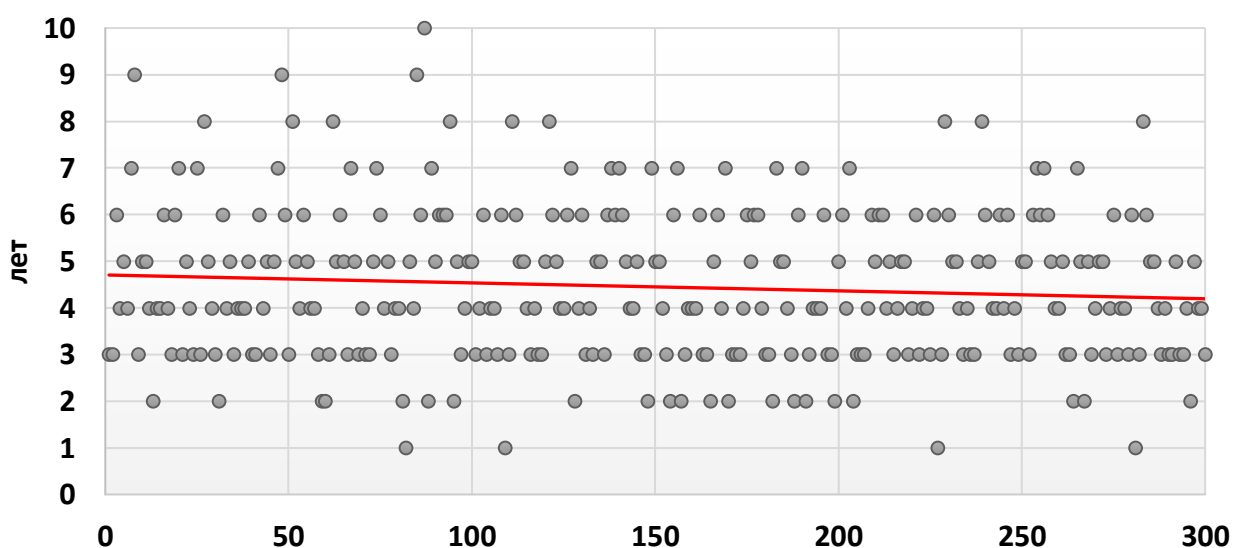


Рисунок 3.18. Корреляционная связь возраста менархе и сексуального дебюта в исследуемой группе ($r=0,68$)

Сексуальное поведение в современном обществе характеризуется более ранним возрастом полового дебюта, что подтверждается проведенным корреляционным анализом (прямая корреляционная зависимость возраста

менархе пациентки и её сексуального дебюта со средней силой взаимосвязи ($r=0,68$, $p<0,05$) (табл.3.12; рис. 3.18).

Предположение, что сексуальное поведение с более ранним вступлением в половую жизнь, будет predispose к большему числу половых партнеров и большей вероятности заражения ИППП не подтвердилось - зависимость возраста и количества половых партнеров в течение жизни не выявлена, $r=0,12$ (рис. 3.19).

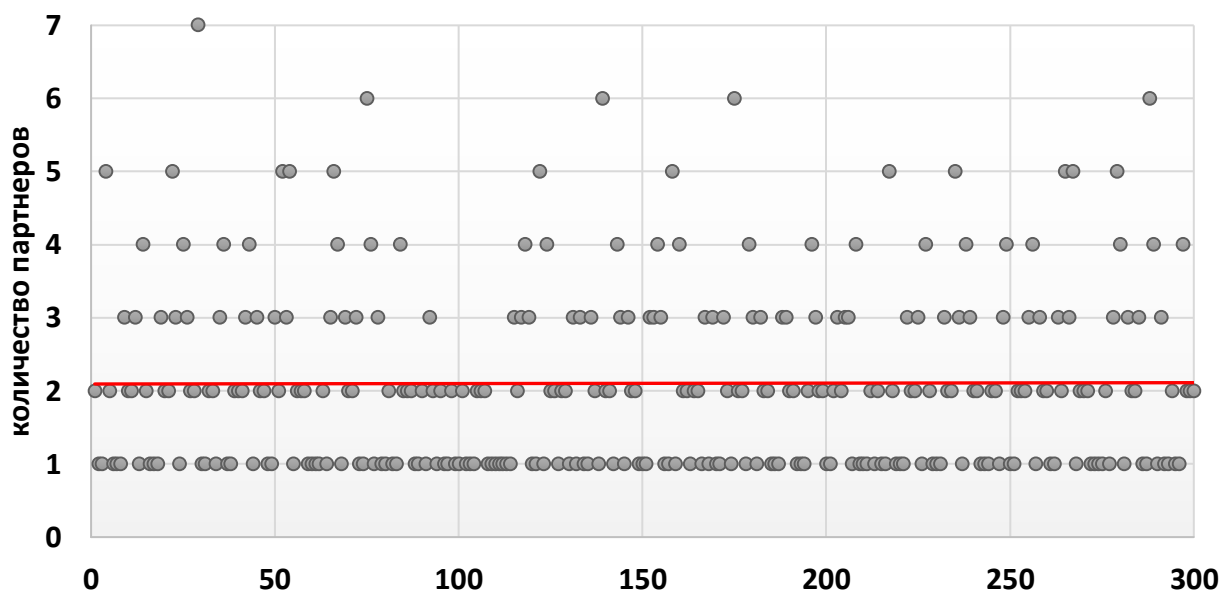


Рисунок 3.19. Корреляционная связь количества половых партнеров в исследуемой группе ($r=0,12$)

Таблица 3.13. Контрацепция пациенток исследуемых групп

контрацепция									
ВМС		КОК		барьерная		другое		не пользуются	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
8	2,7	39	13,0	74	24,7	98	32,7	81	27,0

Тот или иной метод контрацепции использовали 73,0% (219/300) больных с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом. При этом наибольшее количество пациенток пользовалось

методами с достаточно низкой эффективностью (календарный метод Огино-Кнауца (Pearl Index 9), прерванный половой акт (Pearl Index 4), спермициды (Pearl Index 18) и др.). Барьерную контрацепцию (мужские презервативы) использовали 24,7% (74/300) респондентов (Pearl Index 2), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 13,0% (39/300) (Pearl Index 0,3).

Таким образом, при изучении сексуального поведения пациенток с вагинальным дисбиозом в сочетании с хроническим генитальным кандидозом не было выявлено статистически значимых отличий по большинству признаков ни от группы контроля ($p > 0,05$), ни от среднестатистических значений в популяции. Никотиновая зависимость указана у 19,3% (58/300) пациенток исследуемой группы.

Реализация репродуктивной функции женщин с вагинальным дисбиозом в сочетании с хроническим генитальным кандидозом рассматривается с позиции осложняющих факторов, влияющих на фертильность и вынашивание беременности. Очевидным фактом является то, что реализации кандидаинфекции способствует эстрогенный компонент, а относительная гиперэстрогения во время беременности способствует увеличению содержания гликогена в эпителиоцитах с прямым воздействием на рост грибов, усилению авидности вагинального эпителия, сдвигу pH влагалищного отделяемого в кислую сторону, что ведет к снижению клеточного иммунитета и активности лейкоцитов. Таким образом, беременность относится к факторам риска реализации перехода кандидоносительства в хроническую кандидозную инфекцию. При этом сама кандидаинфекция не является заболеванием, приводящим к нарушению фертильности и осложнениям гестации, в отличие от бактериальных вагинальных инфекций. Именно они могут способствовать таким серьезным осложнениям беременности, как невынашивание, плацентарная недостаточность, аномалии родовой деятельности, послеродовые

гнойно-септические осложнения, частота которых достоверно выше у пациенток с НИЗВ.

Таблица 3.14. Паритет пациенток исследуемых групп

беременности		роды			
п	%	п		%	
124	41,3	76		25,3	
количество родов					
1		2		3 и более	
п	%	п	%	п	%
47	15,7	21	7,0	8	2,7
аборт (артифициальный)		аборт (самопроизвольный)		эктопическая беременность	
п	%	п	%	п	%
43	14,3	36	12,0	14	4,7

Средний возраст первой беременности у наших пациенток составил $21,4 \pm 5,3$ года, а первых родов - $25,9 \pm 4,7$ года. Самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность зарегистрированы у 12,0% женщин с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом, что превышает общепопуляционные показатели (табл. 3.14). По остальным показателям не было отличий от среднестатистических.

Таблица 3.15. Осложнения беременности, родов и послеродового периода

осложнения беременности, родов и послеродового периода	п	%
заболевания мочеполовой системы	82	27,3
анемия	144	48,0
угроза прерывания беременности	107	35,7
преэклампсия	41	13,7
плацентарная недостаточность	76	25,3
аномалии родовой деятельности	17	5,7
интранатальная асфиксия плода	11	3,6
травмы мягких родовых путей	49	16,3
врожденные пороки развития	2	0,7
мертворождение	1	0,3
осложнения послеродового периода	43	14,3

Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода отмечалось у 71,7% (215/300) женщин (табл. 3.15). Среди осложнений гестации наиболее часто отмечались анемия (144/300; 48,0%) и заболевания мочеполовой системы – 27,3% (82/300) (наиболее частыми проявлениями были бактериурия, гестационный цистит и пиелонефрит), но данные показатели не превышали статистических значений региона. Такие осложнения гестации, как угроза прерывания беременности (10/300; 3,3%), преэклампсия (41/300; 13,7%), плацентарная недостаточность (76/300; 25,3%) превышали общепопуляционные показатели ($p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о взаимообусловленности влияния нарушений микроэкологии влагалища на прерывание беременности, что имеет несколько причин: во-первых, прерывание беременности является гормональным, иммунологическим, нервным стрессом, что может приводить к нарушениям в системе местного иммунитета, а фосфолипазы условно-патогенной микрофлоры способны запускать синтез простагландинов, являясь биохимическими триггерами родовой деятельности; во-вторых, назначение профилактической антибактериальной терапии ведет к изменению качественного и количественного состава микрофлоры, в частности, снижению числа лактобактерий; в-третьих, наличие кровянистых выделений меняет pH вагинального отделяемого в щелочную сторону, создавая благоприятные условия для размножения анаэробных бактерий. Однако, в нашем исследовании, мы не могли получить сведения о состоянии вагинальной микрофлоры непосредственно в течение той беременности, которая закончилась выкидышем или преждевременными родами, что не позволяет выявить достоверную взаимосвязь в каждом конкретном случае.

При анализе осложнений в родах необходимо отметить, что у наших пациенток высок травматизм мягких родовых путей (49/300; 16,3%), в частности разрывов влагалища, а также аномалий родовой деятельности, связанных чаще всего с преждевременным разрывом плодных оболочек (17/300;

5,7%). Указания на послеродовые осложнения (кровотечение, субинволюция матки, послеродовые гнойно-септические осложнения) были у 14,3% (43/300) пациенток.

Эндокринные заболевания относятся к факторам, кроме влияния на различные звенья репродуктивной системы женщины, способны создать благоприятные условия для различных нарушений микробиоценоза влагалища (изменение гликогенеза, синтез сиалидазы и муциназы) и размножения патогенной и условно-патогенной микрофлоры, а также способствовать извращению иммунного ответа.

Таблица 3.16. Распространенность гинекологической патологии у пациенток исследуемых групп

эндокринзависимые заболевания	n	%
полипы эндометрия	16	5,3
гиперплазия эндометрия	28	9,3
эндометриоз	46	15,3
миома матки	48	16
мастопатии	25	8,3
метаболический синдром	63	21,0
нарушения менструального цикла	36	12,0
кисты яичников	32	10,7
заболевания, связанные с инфекционными факторами	n	%
эктопия шейки матки	81	27,0
хронический эндометрит	24	8,0
хронический сальпингоофорит	38	12,7

Анализ частоты и структуры эндокринзависимых заболеваний наших пациенток выявил, что наиболее распространенной являлась патология, связанная с относительной гиперэстрогенией: эндометриоз – 15,3% (46/300), миома матки – 16,0% (48/300), гиперплазия и полипы эндометрия (в сумме 44/300; 14,6%) (табл. 3.16). Нарушения менструального цикла по типу олиго/аменореи и др. наблюдались у 12,0% (36/300) респонденток.

Метаболический синдром, который сам по себе может способствовать изменению микрофлоры слизистых, в частности желудочно-кишечного тракта и влагалища, встречался чаще, чем в региональной популяции – 21,0% (63/300). Доминирующей гинекологической патологией у наших пациенток являлись заболевания женских половых органов, обусловленных каким-либо инфекционным фактором: эктопия шейки матки (81/300; 27,0%), хронический эндометрит и сальпингоофорит (в сумме 62/300; 20,7%) (табл. 3.16). Среди инфекций, передаваемых половым путем, которые были анамнестически зарегистрированы у пациенток, включенных в исследование, преобладали вульвовагинальный кандидоз (211/300; 70,3%), папилломавирусная (156/300; 52,0%) и микоплазменная инфекции (70/300; 23,3%) (табл. 3.17).

Таблица 3.17. Распространенность инфекций, передаваемых половым путем

ИППП	п	%
трихомониаз	41	13,7
гонорея	8	2,7
хламидийная инфекция	44	14,6
микоплазменная инфекция	70	23,3
папилломавирусная инфекция	156	52,0
генитальный герпес	19	6,3
вульвовагинальный кандидоз	211	70,3
неспецифический вульвовагинит	256	85,3

При сборе терапевтического анамнеза обращает на себя внимание высокий уровень (203/300; 68,7%) хронических соматических заболеваний воспалительного характера (табл. 3.18). Среди очагов хронических экстрагенитальных болезней у наших пациенток наиболее часто фиксировался хронический тонзиллит - 22,3% (67/300), второе и третье места поделили воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастродуоденит (43/300; 14,3%) и хронический холецистопанкреатит (39/300; 13,0%).

Таблица 3.18. Соматические воспалительные заболевания

соматические воспалительные заболевания	n	%
хронический гастродуоденит	43	14,3
хронический холецистопанкреатит	39	13,0
хронический тонзиллит	67	22,3
хронический синусит	34	11,3
хронический бронхит	26	8,7
хронический пиелонефрит	21	7,0

Таким образом, у женщин с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом имела место высокая частота сопутствующей гинекологической (воспалительной и гормональной) и экстрагенитальной патологии на фоне высокого инфекционного фактора, что предрасполагает к дисбалансу вагинальной микробиоты и развитию иммунных нарушений. Данная патология приводит не только к изменениям в состоянии женщины, но и значимо влияет на ее репродуктивную функцию, что может проявляться инфертильностью, невынашиванием беременности, различными осложнениями гестации, родов и послеродового периода.

3.2.2. Клиническая и микробиологическая характеристика пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

До исследования клинического «портрета» пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом, представляет интерес регистрация анамнестических провоцирующих факторов (табл. 3.19). При этом, почти половина наших респонденток (146/300; 48,7%) не связывает развитие заболевания или обострение хронического процесса с какими-либо провоцирующими факторами, а значительная часть второй половины женщин (86/300; 28,7%) указывает на сочетание нескольких провокаторных факторов.

Таблица 3.19. Провоцирующие факторы у пациенток исследуемых групп

провоцирующие факторы	n	%
смена полового партнера	23	7,7
применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков	112	37,3
гормональная контрацепция	21	7,0
спермициды	59	19,7
прием спиртного	34	11,3
прием сладкой и мучной пищи	56	18,7
прием острой и соленой пищи	44	14,7
лечебное голодание	5	1,7

Среди факторов, способствующих обострению патологического процесса, наиболее часто упоминались применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков (112/300; 37,3%), спермициды (59/300; 19,7%) и различные изменения пищевого и алкогольного поведения. Обращает на себя внимание, что лишь небольшая часть пациенток связала заболевание с назначением гормональной контрацепции (21/300; 7,0%) и сменой полового партнера (23/300; 7,7%), что не согласуется с данными большинства исследований по этой тематике.

В начале составления «клинического портрета» пациенток проводился сбор жалоб с активным опросом (табл. 3.20–3.21).

Таблица 3.20. Жалобы пациенток исследуемых групп

жалобы	n	%
зуд, жжение	191	63,7
дизурические расстройства	158	52,7
диспареуния	174	58,0
патологические бели	237	79,0

В большинстве случаев предъявлялись жалобы на выделения из половых путей с неприятным запахом (обильные или умеренные) – 237/300 (79,0%), чаще всего они носили «творожистый» (112/300; 37,3%) или гноевидный

характер (107/300; 35,7%), при этом прослеживается прямая связь между усилением белей, половым актом и окончанием менструации (сдвиг рН в щелочную сторону при попадании во влагалище спермы или менструальной крови).

Таблица 3.21. Патологические бели у пациенток исследуемых групп (жалобы)

количество выделений	п	%
скудные	8	2,7
умеренные	69	23,0
обильные	223	74,3
характер выделений	п	%
слизистые	62	20,7
«молочные»/«творожистые»	112	37,3
«гноевидные»	107	35,7
«пенистые»	19	6,3
«неприятный запах»	237	79,0
«рыбный запах»	171	57,0
«кислый запах»	66	22,0

Субъективные ощущения в виде зуда, жжения наблюдались у большинства обследованных женщин (191/300; 63,7%), жалобы на дизурические расстройства и болезненность при половом акте (диспареуния) также предъявляли больше половины пациенток (158/300; 52,7 и 174/300; 58,0% соответственно). Бессимптомное течение наблюдали в 20,7% (62/300) случаев (заболевание установлено при клинико-лабораторном обследовании, что позволяет говорить о наличии бессимптомных форм данной патологии).

Объективная клиническая картина в большинстве случаев соответствовала субъективным жалобам. При гинекологическом осмотре (в зеркалах и при кольпоскопии) клинические признаки вульвовагинита встречались у 100% наших пациенток (табл. 3.22–3.23). При этом доминирование облигатно-анаэробных бактерий (по результатам микробиологического исследования) приводило к появлению бело-серых

(208/300; 69,4%) гомогенных (185/300; 61,7%) чаще обильных (245/300; 78,3%) выделений, равномерно распределенных по стенкам влагалища с отсутствием гиперемии слизистой, положительным аминотестом и щелочной pH вагинального отделяемого (5,0–6,0) – 48,0% (144/300).

Таблица 3.22. Анализ результатов гинекологического осмотра (клинических проявлений) пациенток исследуемых групп

гиперемия слизистой	п	%
выраженная	88	29,3
умеренная	212	70,7
диффузная	181	60,3
очаговая	119	39,7
характер выделений	п	%
сливкообразные	124	41,4
творожистые	115	38,3
гноевидные	61	20,3
гомогенные	185	61,7
цвет выделений	п	%
белые	13	4,3
желтые	79	26,3
бело-серые	208	69,4
количество выделений		
скудные	11	3,7
умеренные	54	18,0
обильные	245	78,3
отечность слизистой	251	83,7
аминотест	184	61,3
pH	п	%
>4,0	29	9,7
4,1-4,5	57	19,0
4,6-5,0	70	23,3
5,1-5,5	95	31,7
<5,6	49	16,3
положительные критерии Амсея	197	65,7

Пациентки, у которых преобладала клиника неспецифического вульвовагинита, обусловленного факультативно-анаэробными (аэробными)

микроорганизмами, чаще всего имели желто-зеленые обильные гноевидные (61/300; 20,3%) или сливкообразные (124/300; 41,4) выделения из половых путей. Гинекологический осмотр показывал выраженную воспалительную реакцию слизистой влагалища и шейки матки (88/300; 29,3%), с отечностью (184/300; 61,3%) и гиперемией, при это гиперемия в большинстве случаев носила диффузный характер (181/300; 60,3%). Аминотест у таких пациенток был отрицательным, pH вагинальных выделений смещалась в щелочную сторону (4,6–5,0) – 23,3% (70/300).

Гинекологическое обследование больных с доминирующей картиной хронического вульвовагинального кандидоза показало преобладание позволило выявить белых (чаще бело-серых) творожистые (115/300; 38,3%) или сливкообразные (124/300; 41,4%) выделения с образованием пленки, плотно прикрепленной к стенкам влагалища, выраженным отеком (184/300; 61,3%) и очаговой гиперемией слизистой (119/300; 39,7%). Аминотест при этом в большинстве случаев был отрицательный, pH вагинального содержимого могла быть смещена как в кислую сторону (менее 4,0) – 9,7% (29/300), так и иметь слабощелочную реакцию (4,6–5,0) – 23,3% (70/300). Кроме клинических проявлений хронического генитального кандидоза, у этих женщин проявлялась клиника грибкового поражения кожного покрова с гиперемией и отечностью слизистой преддверия влагалища, кожи половых губ, а также поражением паховых и межягодичных складок (мацерация, трещины, эрозии).

Таблица 3.23. Клиническая характеристика пациенток исследуемых групп

клинико-морфологический субстрат	п	%
вульвовагинит	300	100
цервицит	224	74,7
эктопия шейки матки	108	36,0
кондиломы	61	20,3
эритро-/лейкоплакия	12	4,0

Патологические процессы с участием папилломавирусной инфекции в виде вульвовагинальных кондилом и эктопии шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия - CIN) на фоне дисбиотических процессов во влагалище отмечались, соответственно, у 20,3% (61/300) и 36,0% (108/300) обследованных женщин, что требовало дополнительного обследования с проведением вирусологического и гистологического исследования (из исследования заранее были исключены пациентки с цервикальной неоплазией II и III степени). Воспалительные изменения в шейке матки (цервицит) выявлены у 74,7% (224/300) женщин (табл. 3.23).

Несмотря на то, что неспецифические инфекционные заболевания влагалища, как и смешанные бактериально-грибковые инфекции, не имеют специфических признаков, в своем исследовании мы выделили некоторые специфические признаки клинической картины этой патологии, в более чем половине случаев характеризующейся специфическим «рыбным» запахом (57,0%) за счет образования в процессе метаболизма анаэробных бактерий летучих аминов (метиламин, диметиламин, триметиламин, фенилэтиламин, изобутиламин, путресцин, кадаверин), смещению pH в щелочную сторону ($4,9 \pm 1,7$ в данном исследовании) за счет снижения количества лактобактерий и, соответственно, уменьшения концентрации молочной кислоты, что ведет к активации гидролитических и протеолитических ферментов с деградацией белковых молекул коллагена и нарушению межклеточных взаимоотношений в вагинальном эпителии с его десквамацией и усилением транссудация жидкости (гиперемия, отечность тканей). При этом, жалобы, характерные для классического воспаления (зуд, жжение, дизурические расстройства) чаще всего у наших пациенток проявлялись лишь в период обострения генитального кандидоза, а в остальных случаях основными жалобами были повышенные вагинальные выделения (74,3%) и неприятный запах (79,0%). Это можно объяснить подавлением местной лейкоцитарной реакции синергетическим

эффектом гемолизина *Gardnerella vaginalis* и сукцинатом *Bacteroides spp.* При неспецифических воспалительных заболеваниях влагалища, обусловленным аэробной микрофлорой (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка) развитию воспалительной реакции способствуют альфа-токсин, лейкоцидин, стрептолизины, стрептокиназа, и гиалуронидаза, которые способны к расщеплению липидов с образованием жирных кислот, что потенцирует воспалительную реакцию и поддерживает нейтрофилзависимое воспаление. При активации инфекции, вызванной *Candida spp.* не наблюдается классическая лейкоцитарная воспалительная реакция, а симптомы воспаления обусловлены высоким содержанием IgE в тканях влагалища с активацией тучных клеток.

Таким образом клиническая картина у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом характеризуется полисимптомностью и не имеет типичных свойств, что, в первую очередь, связано с взаимным влиянием микроорганизмов.

3.2.3. Микробиологический анализ пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Комплексное микробиологическое исследование пациенток с вагинальным дисбиозом в сочетании с хроническим генитальным кандидозом включало: аминный тест с 10% КОН, pH-метрию отделяемого влагалища, анализ окрашенных по Граму вагинальных мазков, микробиологическое исследование и оценка микробиома влагалища методом ПЦР (фемофлор-16) и «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» с расчетом трех коэффициентов соотношений, а также определение вида доминирующей лактофлоры.

pH-метрия отделяемого влагалища и аминотест

Для первичного выявления дисбиотических вагинальных нарушений мы использовали экспресс тест FemExam (исследование на триметиламин и pH-метрия), тест обладает возможностью определения pH в диапазоне от 3,0 до 7,0

с шагом деления 0,2-0,3-0,5 (норма 3,8–4,4). Среднее значение влагалищной pH было на уровне $4,9 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) (рис. 3.20). При этом положительные аминотесты определены у 184/300 (61,3%) исследуемых.

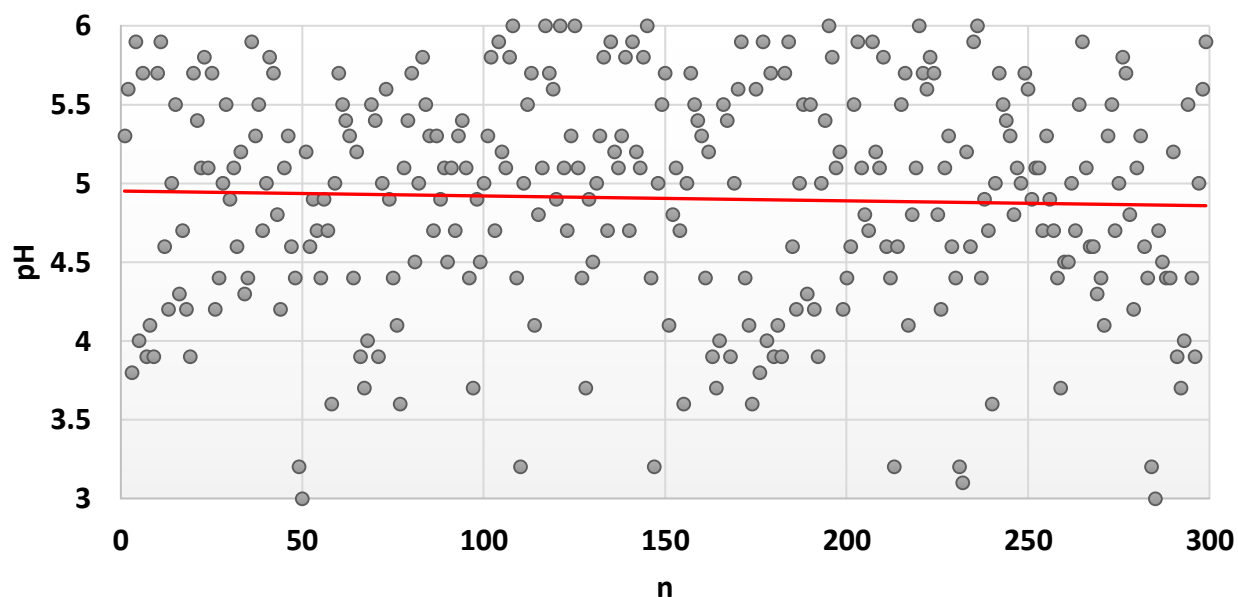


Рисунок 3.20. pH вагинального секрета пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом (линия тренда $4,9 \pm 1,7$)

Таким образом, выявлено, что, несмотря на наличие признаков хронического генитального кандидоза у всех пациенток нашей когорты, преобладает ощелачивание влагалищной среды и клиники присутствия анаэробной условно-патогенной микрофлоры.

Исследование влагалищных мазков (бактериоскопия)

Общая микроскопическая картина влагалищного мазка в целом соответствовала характеристике микрофлоры. Количество лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании мазков в среднем было $12,1 \pm 4,8$ в поле зрения (рис. 3.21; табл. 3.24). Нормальное количество лейкоцитов (от 6 до 10 в поле зрения) составило 115/300 (38,7%), практически такое же количество пациенток имело гиперэргическую лейкоцитарную реакцию (свыше 10 в поле зрения) – 119/300 (39,7%), менее 6 лейкоцитов в поле зрения наблюдалось у

66/300 (22,0%) женщин (табл. 3.24). Корреляционный анализ по Спирмену не установил прямой связи между исследуемым заболеванием и количеством лейкоцитов влагалища ($r_s = -0,30$; $p < 0,005$).

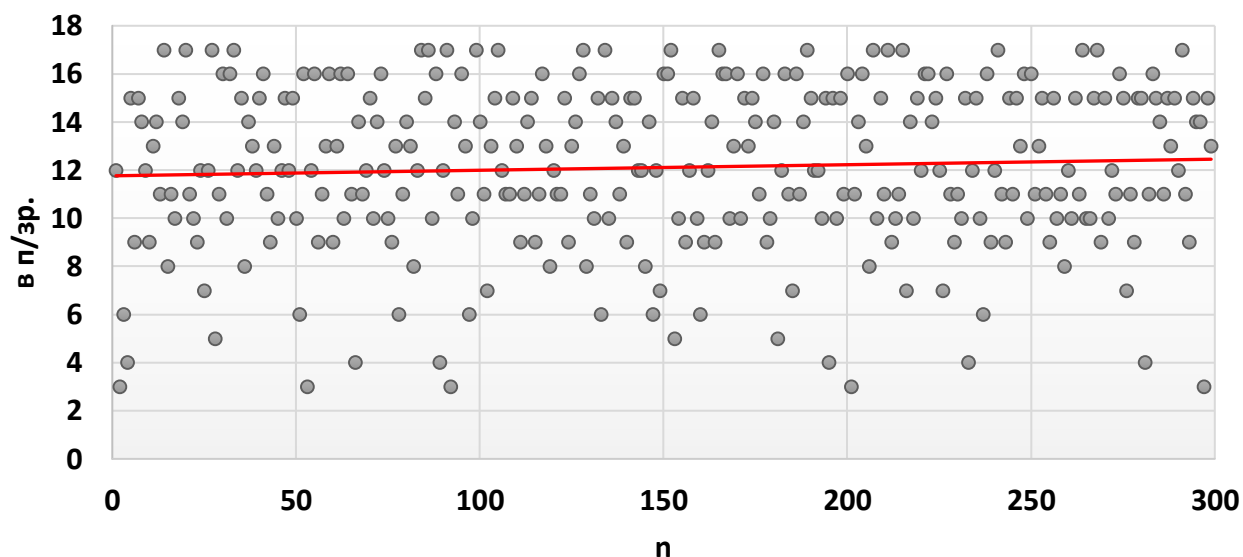


Рисунок 3.21. Лейкоцитарная реакция вагинального содержимого пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом (линия тренда $12,1 \pm 4,8$)

Анализ общей микробной обсемененности (ОМО) зарегистрировал превалирование большой и массивной ОМО - суммарно 261/300 (87,0%), скудное количество микрофлоры выявлено в 12/300 (4,0%) мазков (табл. 3.24).

Таблица 3.24. Количество лейкоцитов и общая микробная обсемененность (ОМО) в вагинальных мазках пациенток исследуемых групп

количество лейкоцитов	п	%
свыше 10	119	39,7
от 6 до 10	115	38,7
менее 6	66	22,0
общая микробная обсемененность (ОМО)	п	%
скудная	12	4,0
умеренная	27	9,0
большая	199	66,3
массивная	62	20,7

Так как, клеточный состав вагинальной жидкости представлен в основном эпителиальными клетками и лейкоцитами, для изучения клеточного состава использовались такие показатели, как: количество лейкоцитов (КЛ), количество эпителиальных клеток (КЭК), сумма клеток (СК), цитологический коэффициент ($ЦК = КЛ/КЭК$) (табл. 3.25).

Таблица 3.25. Клеточный состав вагинальной жидкости пациенток исследуемых групп

клеточный состав вагинальной жидкости	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
количество лейкоцитов (КЛ)	3,9±1,3	12,1±4,8	<0,05
количество эпителиальных клеток (КЭК)	3,6±1,5	14,4±2,7	<0,05
сумма клеток (СК)	7,5±1,8	26,5±4,9	<0,05
цитологический коэффициент (ЦК)	1,1±0,1	0,8±0,1	<0,05

Среднее количество лейкоцитов в контрольной группе составило 3,9±1,3, количество эпителиальных клеток - 3,6±1,5, сумма клеток - 7,5±1,8, соответственно цитологический коэффициент был 1,1±0,1. У пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом выявлено достоверное ($p > 0,05$) увеличение данных параметров: КЛ – 12,1±4,8, КЭК – 14,4±2,7, СК – 26,5±4,9, ЦК при это снижался до 0,8±0,1 (преобладание эпителиальных клеток в вагинальной жидкости). Уменьшение количества лактофлоры сопровождается падением концентрации молочной кислоты и ростом pH, что способствует активации гидролитических и протеолитических ферментов, деградации белковых макромолекул коллагена и повышению слущивания эпителиальных клеток. Синергичное воздействие анаэробных ферментов и фосфолипаз *Candida spp.*, избыточный рост анаэробов, с токсическим действием их продуктов жизнедеятельности, приводит цитолизу и слущиванию клеток поверхностного слоя эпителия влагалища, не приводя к выраженной воспалительной реакции. Ассоциации анаэробной и аэробной

вагинальной микрофлоры приводят к снижению воспалительной реакции с депрессией локальной противoinфекционной защиты, что не позволяет формировать адекватный иммунный ответ.

Состояние вагинальной микрофлоры с оценкой вагинального дисбиоза проводилась по двум параметрам: унифицированной схеме Херлена с классификацией результатов по Е.Ф. Кира (нормоценоз, промежуточный тип, дисбиоз, вагинит) и критериям Hay/Ison: Степень 0: нет связи с бактериальным вагинозом, определяются только эпителиальные клетки, отсутствуют лактобактерии, свидетельствует о недавней терапии антибиотиками; Степень 1 (норма): преобладают лактобактерии; Степень 2 (промежуточная): смешанная флора со сниженным количеством лактобактерий, а также присутствуют морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*; Степень 3 (бактериальный вагиноз): преобладают морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*, присутствуют ключевые клетки, небольшое количество или отсутствие лактобактерий; Степень 4: нет связи с бактериальным вагинозом, только грамположительные кокки, отсутствие лактобактерий (флора, соответствующая аэробному вагинозу).

Общее количество вагинальных мазков, отвечающих понятию «нормоценоз» в исследуемой группе пациенток, не наблюдалось. Более половины мазков отвечало критериям «дисбиоза» - 174/300 (58,0%), также наблюдался высокий процент мазков «вагинит» - 107/300 (35,7%) (табл. 3.26). Оценка признаков вагинального дисбиоза (критерии Hay/Ison) показало 2 (промежуточную) степень у 29/300 (9,7%), 3 степень (бактериальный вагиноз) у 169/300 (56,3%) и 4 степень (анаэробный вагиноз) у 102/300 (34,0%) женщин. Корреляционный анализ по Спирмену установил прямую средней силы связь лишь между критериями Е.Ф. Кира и Hay/Ison для понятия «дисбиоз» и «бактериальный вагиноз» ($rs=+0,35$; $p<0,001$), а также для «промежуточных» типов влагалищного мазка ($rs=+0,39$; $p<0,001$). Это позволяет рекомендовать к

использованию любую из этих оценок микробиоценоза влагалища без потери диагностической ценности.

Таблица 3.26. Микробиоз влагалища (критерии Е.Ф. Кира и Hay/Ison) у пациенток исследуемых групп

критерии Е.Ф. Кира	n	%
нормоценоз	0	0
промежуточный тип	19	6,3
дисбиоз	174	58,0
вагинит	107	35,7
критерии Hay/Ison	n	%
степень 0	0	0
степень 1 (норма)	0	0
степень 2 (промежуточная)	29	9,7
степень 3 (бактериальный вагиноз)	169	56,3
степень 4 (аэробный вагиноз)	102	34,0

Микроскопическая картина морфотипов вагинальной микрофлоры выявило наличие лактобактерий у 106/300 (35,3%) обследованных женщин (табл. 3.27), но в большинстве случаев их количество описывалось, как «скудное» (менее 5 в поле зрения).

Таблица 3.27. Морфотипы микроорганизмов влагалища у пациенток исследуемых групп

морфотипы микроорганизмов	n	%
<i>Lactobacillus spp.</i>	106	35,3
<i>Gardnerella vag.</i>	203	67,7
<i>Bacteroides spp.</i>	147	49
<i>Mobiluncus spp.</i>	154	51,3
<i>Leptotrichia spp.</i>	68	22,7
<i>Fusobacterium spp.</i>	31	10,3
<i>Veillonella spp.</i>	28	9,3
<i>Candida spp.</i>	300	100
Г- кокки	142	47,3
Г+ кокки	167	55,7
Г- палочки	63	21,0

Условно-патогенная микрофлора, в основном, была представлена *Gardnerella vaginalis* - 203/300 (67,7%), *Mobiluncus spp.* - 154/300 (51,3%) и *Bacteroides spp.* - 147/300 (49,0%). Гифы и мицелий *Candida spp.*, а также бластоспоры в количестве, превышающем 10 в поле зрения и характерные филаментации (псевдомицелий), как и ожидалось в данном исследовании, определялись у всех обследованных женщин. Преобладающими аэробными микроорганизмами были грамположительные - 167/300 (55,7%) и грамотрицательные кокки - 142/300 (47,3%). На основании зафиксированных при микроскопическом исследовании вагинального содержимого видов условно-патогенной микрофлоры (в частности *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus spp.*) нами проведена балльная оценка признаков бактериального вагиноза по методу Ньюджента [1991] (табл. 3.28). Признакам бактериального вагиноза (7–10 баллов по Ньюдженту) соответствовало более половины – 168/300 (56,0%) наших пациенток, женщин с диагностированным по данным критериям «физиологическим микробиоценозом» не было выявлено.

Таблица 3.28. Балльная оценка критериев бактериального вагиноза по Ньюдженту пациенток исследуемых групп

критерии Ньюджента	п	%
0–3 балла (физиологический микробиоценоз)	0	0
4–6 баллов (промежуточный вариант)	132	44,0
7–10 баллов (бактериальный вагиноз)	168	56,0

Вагинальный нормоценоз обычно характеризуется преобладанием палочковидных бактерий, а дисбиотические перверсии связывают с преобладанием кокковых форм. При проведении нашего обследования в контрольной группе (относительно здоровые женщины репродуктивного возраста) соотношение кокковых и палочковидных форм бактерий составило 1:4,2, а в группе пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом - 1:1,5. То есть на фоне выраженного

снижения палочковой микрофлоры идет явная активация бациллярных бактерий.

Таким образом, при микроскопическое (бактериоскопическое) исследование вагинальных мазков, являющееся на сегодняшний день первым (ориентировочным) этапом лабораторной диагностики, показало, что наиболее часто влагалищные дисбиозы по типу бактериальных вагинозов ($57,2 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$) с преобладанием (кроме грибов рода *Candida*, которые у женщин, входящих в наше исследование определялись в 100% случаев) условно-патогенных облигатно-анаэробных видов, как высокоспецифичных (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), так и низкоспецифичных штаммов (*Bacteroides spp.* и др.) и смешанной грамвариабельной кокковой микрофлоры, на фоне выраженного снижения количества лактобактерий.

Микробиоценоз влагалища (ПЦР-РВ)

При проведении исследования микрофлоры влагалища методом ПЦП-РВ у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом сначала была дана общая оценка состояния вагинального микробиоценоза (табл. 3.29). Количество условных нормоценозов в нашей группе пациенток не превышало 8,0% (24/300), остальные 92,0% (276/300) пациенток, по результатам этого исследования, имели умеренный (179/300; 59,7%) или выраженный (97/300; 32,3%) дисбиоз.

Таблица 3.29. Общая оценка микробиоценоза влагалища у пациенток исследуемых групп (ПЦР-РВ)

вагинальный микробиоценоз (ПЦР-РВ)	n	%
нормоценоз абсолютный	0	0
нормоценоз условный	24	8,0
дисбиоз выраженный	97	32,3
дисбиоз умеренный	179	59,7

При общем (качественно-количественном) анализе методом ПЦР-РВ состояния микрофлоры влагалища пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом получены следующие результаты (табл. 3.30, рис. 3.22). Общая бактериальная масса (ОБМ) у больных превышала среднестатистические значения (группа контроля) в 2,0-2,5 раза ($8,4 \pm 1,2$ против $4,1 \pm 0,4$) ($p < 0,05$). Лактобактерии в клинически значимом количестве (10^4 КОЕ/мл) у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом обнаружены в 11,3% (34/300) случаев.

Таблица 3.30. Количественный состав (Lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища у пациенток исследуемых групп

показатель	медиана	25–75 процентиль	75-95 процентиль
общая бактериальная масса	8,4	8,0-8,6	6,6-8,5
нормофлора			
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,3	2,1-4,2	2,4-5,4
факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы			
<i>Сем. Enterobacteriaceae</i>	3,2	2,7-3,6	2,4-4,5
<i>Streptococcus spp.</i>	2,8	0-3,8	0-4,4
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,6	2,9-4 0	1,9-4,7
облигатно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Gardnerella vaginalis</i> \ <i>Prevotella bivia</i> \ <i>Porphyromonas spp.</i>	7,8	7,3-8,2	0-5,5
<i>Eubacterium spp.</i>	6,7	6,2-7,0	0-5,9
<i>Sneathia spp.</i> \ <i>Leptotrichia spp.</i> \ <i>Fusobacterium</i>	7,0	4,2-7,6	0-3,7
<i>Megasphaera spp.</i> \ <i>Veillonella spp.</i> \ <i>Dialister spp.</i>	7,2	6,5-7,6	0-4,7
<i>Lachnobacterium spp.</i> \ <i>Clostridium spp.</i>	5,5	3,9-7,5	0-5,2
<i>Mobiluncus spp.</i> \ <i>Corynebacterium spp.</i>	4,6	3,8-6,0	2,2-1,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6,2	5,6-6,8	0-4,9
<i>Atopobium vaginae</i>	7,3	6,4-7,7	0-3,8
микоплазмы			
<i>Mycoplasma spp.</i>	4,4	0-5,8	0-2,6
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	4,2	2,0-5,0	0-5,3
дрожжеподобные грибы			
<i>Candida spp.</i>	9,6	7,8-10,5	6,4-11,5

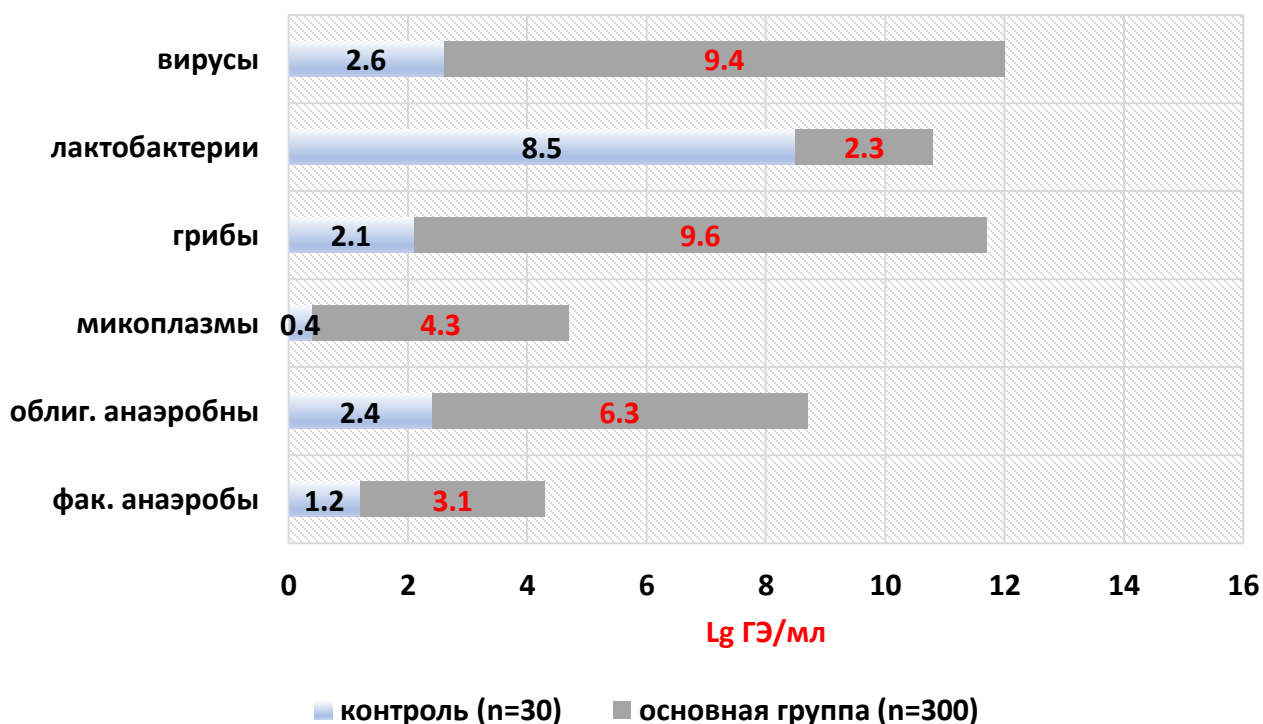


Рисунок 3.22. Среднеколичественный состав микробиоценоза влагалища

Условный нормоценоз, ассоциированный с *Candida spp.* в сочетании с *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.* и *Dialister spp.*, наблюдался у 9,7% (29/300), а обусловленный одновременным присутствием *Mycoplasma spp.* и *Candida spp.* - у 13,7% (41/300) пациенток. Выявленные случаи выраженного дисбиоза в 71,3% случаев были обусловлены доминированием облигатных анаэробов в составе микробиоценоза (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, а также *Atopobium vaginae*), в то время как при умеренном дисбиозе преобладали факультативные анаэробы (аэробы) – *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* Количество всех облигатных анаэробов и микоплазм было в нашей группе пациенток определялось, как $(7,2 \pm 1,6 \text{ Lg GE/мл})$ ($p < 0,05$). Количество выявляемых вирусов было достаточно высоким: простого герпеса I и II типов – 90,3% (271/300), вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска – 76,0 (228/300) проб.

Таким образом, по результатам ПЦР-РВ у женщин с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом на фоне обязательного присутствия *Candida spp.* наиболее часто выявляется микрофлора, ответственная за выраженные проявления анаэробных дисбиозов, несколько реже встречалась аэробная грамвариабельная микрофлора, при которой наблюдался умеренный дисбиоз, но с более выраженной клинической картиной.

Таблица 3.31. Частота встречаемости различных видов *Candida spp.* у пациенток исследуемых групп

Вид <i>Candida spp.</i>	n	%
<i>C. albicans</i>	166	55,3
<i>C. glabrata</i>	37	12,3
<i>C. tropicalis</i>	12	4,0
<i>C. parapsilosis</i>	23	7,7
<i>C. krusei</i>	6	2,0
<i>C. kefyr</i>	1	0,3
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	29	9,7
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	14	4,7
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	7	2,3
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i>	2	0,7
<i>C. albicans</i> + <i>C. kefyr</i>	3	1,0

В нашем исследовании также проведена комплексная диагностика инфицированности различными видами *Candida spp.*, включающая прямую микроскопию, посев с выделением чистой культуры и идентификацией возбудителя с определением его чувствительности к антимикотикам согласно критериям NCCLS. Определено, что в настоящее время наиболее частым этиологическим фактором остается *Candida albicans* (самостоятельно и в ассоциациях - 73,0% (219/300)) (регистрировался рост более 10^3 КОЕ), что соответствует данным как отечественных, так и зарубежных авторов [В.Е.

Радзинский, 2018; В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, 2019; Nyijesy P., Seeney S. et al., 2018; Spinillo A., Capuzzo E. et al., 2019; Gonsalez-Pedraza A. et al., 2018].

Таблица 3.32. Чувствительность грибов рода *Candida spp.* к антимикотикам у пациенток исследуемых групп (критерии NCCLS) (мкг/мл и %)

виды <i>Candida</i>	антимикотический препарат				
	кетоконазол	флуконазол	натамицин	миконазол	эконазол
<i>C. albicans</i> (n=219)	≤0,115->8,0	≤0,115->8,0	0,25->64,0	≤0,03->16	≤0,03->16
	80,5%	42,1%	37,5%	97,7%	98,6%
<i>C. glabrata</i> (n=66)	16>64	≤0,125->64	≤0,115->8	≤0,03->0,5	≤0,03->0,5
	58,6%	21,4%	25,7%	91,4%	92,8%
<i>C. tropicalis</i> (n=19)	≤0,115->8	≤0,115->8,0	0,25->64	0,06-0,25	≤0,03->0,5
	31,6%	26,3%	57,9%	94,7%	100%
<i>C. parapsilosis</i> (n=37)	≤0,03->16	0,25->64	16->64	0,06-0,5	≤0,03->1,0
	75,7%	21,6%	29,7%	91,9%	89,2%
<i>C. krusei</i> (n=8)	≤0,015->8	≤0,125->64	≤0,5->2,0	≤0,3	0,5-16
	25,0%	37,5%	25,0%	100%	87,5%
<i>C. kefyr</i> (n=4)	0,125-4,0	≤0,125->64	0,25->64	0,125-0,5	≤0,5-2,0
	75,0%	50,0%	75,0%	100%	100%

Non-albicans штаммы включали *C. glabrata* (самостоятельно и в ассоциациях 66/300; 22,0%), *C. parapsilosis* (37/300; 12,3%), *C. tropicalis* (19/300; 6,7%), *C. krusei* (8/300; 2,7%) и *C. kefyr* (4/300; 1,3%) (табл. 3.31). Всего (самостоятельно и в ассоциациях) *Candida non-albicans* штаммы встречались в 44,7% (134/300), т.е. на современном этапе идет все большая колонизация организма *non-albicans* штаммами грибов, которые часто обладают низкой чувствительностью к большинству видов антимикотиков. Чувствительность возбудителей к пяти современным антимикотическим препаратам (кетоконазол, флуконазол, натамицин, миконазол и эконазол) показала следующие результаты (табл. 3.32). Наиболее чувствительной *Candida spp.* оказалась к миконазолу (95,6±4,1%) и эконазолу (94,7±4,8%). В сравнительно большом проценте обнаруживались устойчивые штаммы *Candida spp.* к кетоконазолу 42,3±21,7%),

флуконазолу ($66,8 \pm 19,2\%$) и натамицину ($58,2 \pm 20,9\%$). *Candida glabrata* ($58,0 \pm 17,4\%$), *Candida tropicalis* ($62,1 \pm 19,1\%$) и *Candida parapsilosis* ($61,6 \pm 16,8\%$) проявили себя достаточно устойчивыми к современным антимикотикам, и здесь наибольшую чувствительность *in vitro* опять проявили опять же миконазол и эконазол. *Candida krusei* и *Candida kefyr* ввиду малого количества выделенных штаммов (в сумме 12/300; 4,0%) в настоящее время не имеют клинического значения и поэтому определение к ним чувствительности антимикотических препаратов хоть и необходимо для достижения терапевтического эффекта, но не является достоверным в плане исследования.

Исходя из выявленной наибольшей чувствительности грибов рода *Candida spp.* к миконазолу и эконазолу, данные антимикотики и были применены в настоящем исследовании при комплексной терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом.

Кроме того, в нашем исследовании проведена идентификация по видам лактобактерий, выделенных у исследуемых женщин контрольной и основной группы (масс-спектрометрическое исследование). Известно, что существуют различные виды лактобактерий, отличающиеся по способности конкурировать с патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Наиболее значимыми в этом плане являются лактобактерии *L. Jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. fermentum* и *L. rhamnosus*. Другие лактобактерии слабо конкурируют (*L. paracasei*, *L. iners*, *L. paralimentarius*, *L. sakei*) или вообще не обладают способностью вытеснять бактериальную флору (*L. vaginalis*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. delbrueski*, *L. ultimentis*). Среди лактобактерий у здоровых женщин (контрольная группа) наиболее распространенными оказались «конкурентные» типы (в среднем $29,3 \pm 20,0\%$) (табл. 3.33), при этом наиболее распространенными в популяции являлись *L. jensenii* (46,7%) и *L. rhamnosus* (33,3%). «Слабоконкурирующие» типы лактобактерий в контрольной группе составили в среднем $2,95 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), при этом, наиболее часто встречались *L. iners* (10,0%) и *L.*

paralimentarius (6,7%). В группе женщин, больных вагинальным дисбиозом в сочетании с хроническим генитальным кандидозом (основная группа) «конкурентные» типы лактобактерий составляли в среднем $2,5 \pm 1,8\%$, а «слабоконкурирующие» - $2,6 \pm 2,0\%$. Наиболее часто обнаруживались *L. iners* (9,7%) и *L. vaginalis* (5,3%). Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в контрольной группе составило 9,9, а в основной 0,9.

Таблица 3.33. Типы лактобактерий в группах

типы лактобактерий	контроль (n=30)		основная группа (n=300)	
«конкурентные»	n	%	n	%
<i>L. jensenii</i>	14	46,7	12	4,0
<i>L. gasseri</i>	11	36,7	5	1,7
<i>L. crispatus</i>	7	23,3	15	5,0
<i>L. fermentum</i>	2	6,7	2	0,7
<i>L. rhamnosus</i>	10	33,3	4	1,3
«слабоконкурирующие»	n	%	n	%
<i>L. paracasei</i>	0	0,0	2	0,7
<i>L. iners</i>	3	10,0	29	9,7
<i>L. paralimentarius</i>	2	6,7	0	0,0
<i>L. sakei</i>	1	3,3	7	2,3
<i>L. vaginalis</i>	1	3,3	16	5,3
<i>L. reuteri</i>	0	0,0	9	3,0
<i>L. plantarum</i>	1	3,3	0	0,0
<i>L. delbrueski</i>	0	0,0	8	2,7
<i>L. ultimentis</i>	0	0,0	0	0,0

В ходе проведенного клинического и микробиологического исследования, выявлено, что вагинальные дисбиозы в сочетании с хроническим генитальным кандидозом могут трудно диагностироваться ввиду наличия бессимптомных форм, иногда слабо выраженной, разнообразной с отсутствием специфических симптомов клинической картиной, что затрудняет определение нозологической формы заболевания, и, соответственно, назначение адекватной терапии. В настоящее время взаимоотношения грибов рода *Candida spp.*, условно-

патогенной и патогенной микрофлоры недостаточно изучены. При этом возможны как антагонистические, так и синергидные реакции, в зависимости от вида микрофлоры, и других разнообразных факторов внешней и внутренней среды. Декомпенсированные формы вагинальных дисбиозов с сочетанием аэробной и анаэробной микрофлоры, сопровождается истощением локальных факторов резистентности, снижением воспалительных реакций, при этом вовлечение в инфекционный процесс *Candida spp.* способствует формированию бактериально-грибковых ассоциаций с формированием биопленок и изменению клинической симптоматики.

Попытка выявления провоцирующих факторов риска, не была успешной. Несмотря на то, что в нашей группе женщин чаще, чем в популяции, встречались некоторые виды экстрагенитальной и гинекологической патологии, эти различия были не достоверными. Наиболее частыми провокаторными являлись применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков, спермициды и различные изменения пищевого и алкогольного поведения. При этом особенности полового поведения женщин, ранний сексуальный дебют, наличие нескольких половых партнеров не подтвердили достоверность в различиях между здоровыми женщинами и нашими пациентками. Также выявлено, что размножение и адгезия *C. albicans* с ее персистенцией происходит на фоне имеющихся нарушений вагинального биотопа, что приводит к хронизации кандидиинфекции и частым ее рецидивам.

3.2.4. Биохимический анализ вагинальной жидкости пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Влагалищное содержимое состоит из жидкостного и клеточного компонентов, слизи, продуцируемой цервикальными железами, транссудата, десквамированного эпителия влагалища и матки, лейкоцитов и

микроорганизмов. При изучении биохимических свойств влагалищной жидкости пациенток получены следующие результаты (табл. 3.34; рис. 3.23).

Таблица 3.34. Биохимические показатели влагалищной жидкости пациенток исследуемых групп

показатель	контроль (n=30)	основная группа (n=300)
Масса содержимого влагалища (г/сутки)	1,84±0,18**	2,19±0,17**
Аминовый тест (ед.)	0,35±0,07	1,97±0,11**
Перекись водорода (мкмоль/л)	256,12±16,15	142,15±10,14**
Молочная кислота (мкмоль/л)	5,0±0,13**	4,1±0,15**
sIgA (нг/мл)	39,7±8,2*	17,4±5,3*
Мочевина (ммоль/л)	18,94±2,14	13,86±1,15*
Общий белок (г/л)	1,73±0,1	2,92±0,13*
Глюкоза (моль/л)	3,16±0,18*	2,47±0,41*
Железо (мкмоль/л)	294,12±22,14*	151,14±26,72**
Медь (мкмоль/л)	19,15±4,03	3,86±0,77**
Кальций (ммоль/л)	7,93±0,22*	6,22±0,15*
Калий (ммоль/л)	28,6±2,02	31,07±2,05
Натрий (ммоль/л)	99,3±4,2	100,3±4,7

различия достоверны * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ (относительно контроля)

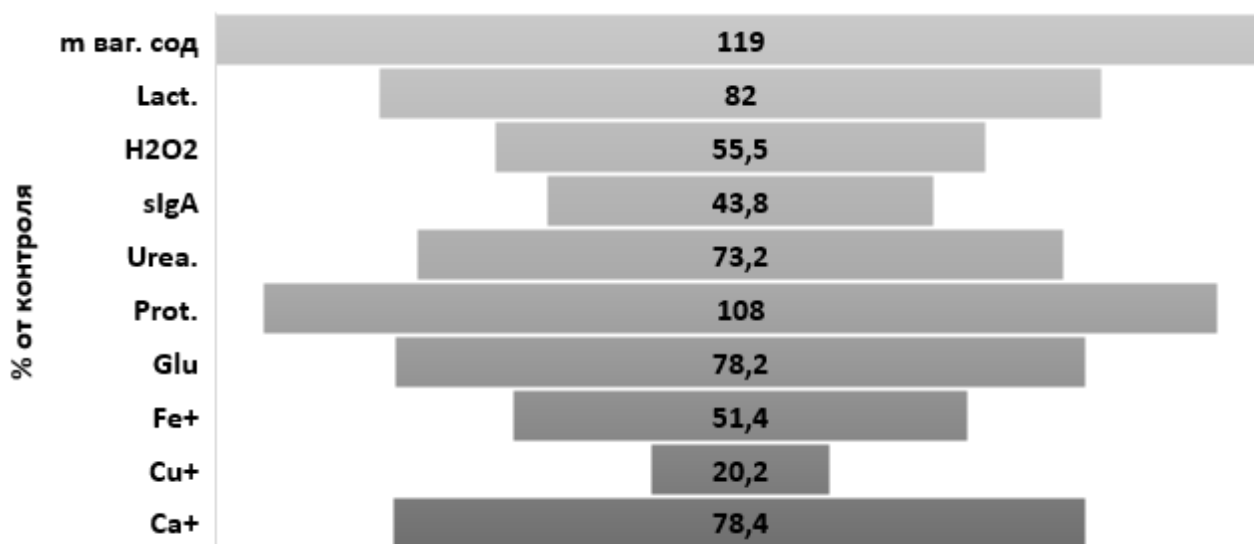


Рисунок 3.23. Биохимический состав влагалищной жидкости пациенток исследуемых групп

Общая масса вагинального содержимого составляла в $2,19 \pm 0,17$ г/сут (у женщин группы контроля - $1,84 \pm 0,18$) ($p < 0,01$).

Хронические дисбиотические нарушения во влагалище способствуют снижению количества лактобактерий, обеспечивающих образование H_2O_2 и молочной кислоты, что, в свою очередь, способствует росту условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня перекиси водорода (в среднем на $44,5 \pm 3,7\%$) и молочной кислоты ($18,0 \pm 1,6\%$) у наших пациенток. Глюкоза, являющаяся конечным продуктом гидролиза гликогена, служит субстратом для метаболизма лактобактерий и синтеза молочной кислоты. Снижение ее уровня, служащего маркером концентрации гликогена в поверхностном клеточном слое вагинального эпителия, отражает биохимические изменений при нарушениях микробиоценоза - от падения уровня гликогена до увеличения концентрации ионов натрия. У пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом отмечается достоверное снижение уровня глюкозы в вагинальном содержимом – на $21,8 \pm 2,1\%$ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Снижение уровня микроэлементов (железа и меди) при вагинальном дисбиозе (по сравнению с контролем на $48,6 \pm 4,1\%$ и $79,8 \pm 7,3\%$ соответственно) можно объяснить конкурентными взаимоотношениями за данные микроэлементы между микроорганизмами, особенно анаэробными, которым они необходимы для роста.

При исследовании уровня активности ферментов вагинальной жидкости, у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом по сравнению с контролем выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение активности внутриклеточных ферментов, в частности, аланинаминотрансферазы (в среднем на $571 \pm 78,4\%$), аспаратаминотрансферазы (на $304 \pm 41,5\%$) и амилазы (на $344 \pm 19,4\%$), что

обусловлено активацией цитолитических процессов, связанных с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов (табл. 3.35, рис. 3.24).

Таблица 3.35. Уровень активности ферментов влагалищной жидкости пациенток исследуемых групп

фермент	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
АЛТ (Ед/л)	5,18±1,18	29,74±4,18	p<0,01
АСТ (Ед/л)	82,51±19,16	286,62±21,11	p<0,01
Амилаза (Ед/л)	56,18±13,18	193,12±49,02	p<0,01
ЛДГ (Ед/л)	212,48±14,22	502,16±32,17	p<0,01
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	124,19±23,80	384,27±39,01	p<0,01
Креатинкиназа (Ед/л)	29,54±7,16	55,61±9,57	p<0,05

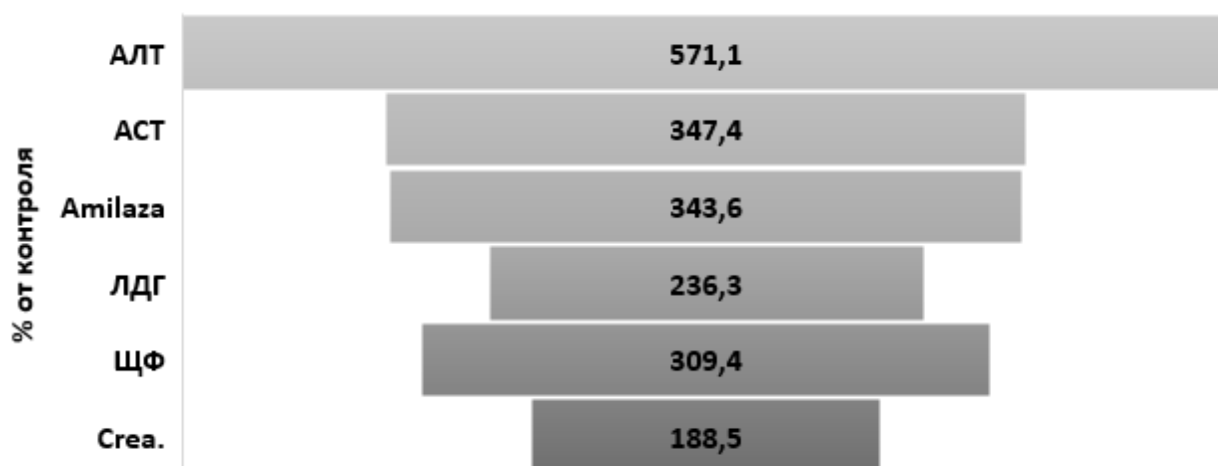


Рисунок 3.24. Активность ферментов вагинальной жидкости пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Таким образом, анализ биохимического состава вагинальной жидкости выявил достоверные изменения, происходящие при дисбиотических процессах во влагалище и хроническом течении генитального кандидоза, проявляющиеся снижением концентрации перекиси водорода, молочной кислоты, ионов железа, кальция и меди, и ростом уровня внутриклеточных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и амилазы), являющихся предикторами активации цитолитических процессов.

3.2.5. Окислительные процессы во влагалище пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

В патогенезе локальных воспалительных процессов и действия токсинов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на слизистые большую роль играют молекулярные и субклеточные механизмы: изменение транспорта электронов, образование генераторов свободных форм кислорода и пероксидрадикалов, падение антиоксидантной активности. Состояние окислительных процессов в слизистой влагалища на фоне вагинального дисбиоза, сочетающегося с хроническим генитальным кандидозом, определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Оценивались изменения парамагнитных центров слизистой влагалища по критериям концентрации свободного NO, реактивных форм кислорода (супероксидрадикалы, O_2^-) и липидов (пероксидрадикалы, LOO^-). Из анализа полученных данных следует, при вагинальном дисбиозе в сочетании с хроническим генитальным кандидозом интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидрадикалов (LOO^-) возрос в среднем в 2,3 раза (233,3%) по сравнению с контролем ($p < 0,01$), также регистрировались сигналы супероксидрадикалов (O_2^-), которые контрольной группе практически отсутствовали, увеличение интенсивности сигнала ЭПР оксида азота (NO) также возрастает в среднем в 2,1 раза (212,5%) (табл. 3.36; рис. 3.25).

Таблица 3.36. Содержание свободного оксида азота (NO), реактивных форм кислорода (O_2^-) и липидов (LOO^-) в слизистой влагалища пациенток

	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
оксид азота (NO)	2,4±0,8	5,1±1,9	p<0,05
супероксидрадикалы (O_2^-)	0,2±0,1	3,0±1,2	p<0,01
пероксидрадикалы (LOO^-)	2,1±0,16	4,9±1,4	p<0,01

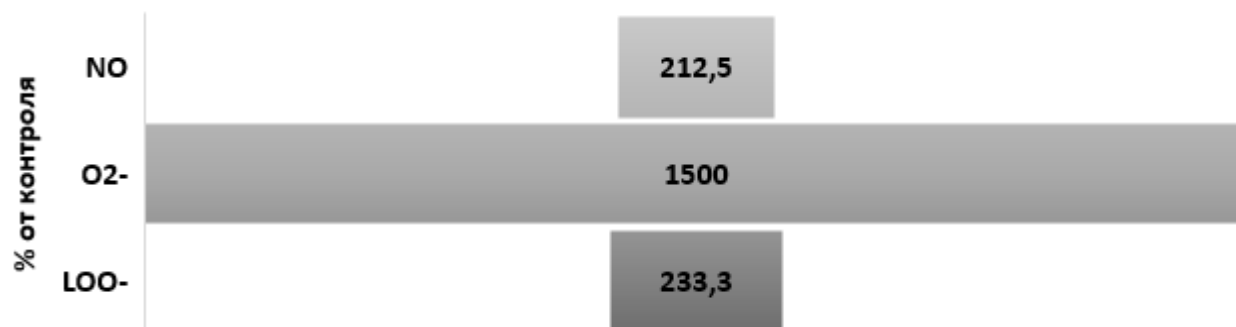


Рисунок 3.25. Оксидативный статус вагинальной жидкости пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Имеющиеся цитобиохимические изменения при вагинальном дисбиозе в сочетании с хроническим генитальным кандидозом становятся факторами, нарушающими структуры клеточных мембран, а изменение метаболических процессов играет значительную роль в патогенезе данного заболевания.

3.2.6. Исследование системного и местного иммунитета пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

3.2.6.1. Морфологический состав клеток периферической крови, фагоцитарные реакции крови и вагинального отделяемого

Фагоцитирующие клетки являются основными клетками иммунной защиты в периферической крови человека. А на локальном уровне сам процесс фагоцитоза является практически единственным клеточным механизмом иммунной защиты влагалища. При этом оценка системных и местных защитных факторов при смешанных инфекциях, сопровождающихся нарушением вагинального микробиоценоза изучена недостаточно. Поэтому, одним из этапов исследования явилось проведение сравнительного анализа фагоцитарных реакций в крови и вагинальном секрете пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом.

При проведении исследования основных параметров системного не выявлено достоверных различий, между контрольной группой и нашими

пациентками: количество лейкоцитов и другие параметры, отражающие морфологический состав клеточных элементов, не различались между собой и не выходили за пределы физиологических показателей нормы ($p>0,05$) (табл. 3.37).

Таблица 3.37. Лейкоцитарная формула в исследуемых группах ($M\pm m$; P)

концентрация клеток	параметры	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
лейкоциты	$n \times 10^9/l$	$5,84 \pm 0,26$	$5,44 \pm 0,45$	$p>0,05$
лимфоциты	%	$36,2 \pm 1,8$	$37,0 \pm 2,7$	$p>0,05$
	$n \times 10^9/l$	$1,89 \pm 0,14$	$2,03 \pm 0,16$	
нейтрофильные лейкоциты	палочкоядерные, %	$2,6 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,3$	$p>0,05$
	сегментоядерные, %	$57,4 \pm 4,2$	$50,3 \pm 4,0$	
	$n \times 10^9/l$	$3,17 \pm 0,21$	$2,84 \pm 0,26$	
эозинофилы	%	$3,4 \pm 1,2$	$5,2 \pm 2,4$	$p>0,05$
моноциты	%	$5,4 \pm 0,4$	$6,2 \pm 1,8$	$p>0,05$

Показатели фагоцитарной активности клеток периферической крови (нейтрофилов и макрофагов) в контрольной группе соответствовали нормативам для женщин репродуктивного возраста в лютеиновую фазу цикла (табл. 3.38).

Таблица 3.38. Анализ фагоцитоза периферической крови в группах ($M\pm m$; P)

показатели		контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
количество фагоцитов		$7685,9 \pm 352,7$	$8151,3 \pm 1202,7$	$p<0,05$
количество нейтрофилов	абс.	$6724,6 \pm 344,2$	$7505,9 \pm 921,3$	$p<0,05$
	%	$88,9 \pm 2,3$	$89,7 \pm 4,8$	
ФП		$55,8 \pm 2,49$	$44,9 \pm 2,63$	$p>0,05$
ФЧ		$1,0 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,3$	$p>0,05$
ФИ		$1,7 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,3$	$p>0,05$
количество макрофагов	абс.	$449,7 \pm 73,5$	$534,5 \pm 115,3$	$p>0,05$
	%	$5,8 \pm 1,1$	$6,6 \pm 1,9$	
ФП		$53,9 \pm 3,8$	$55,1 \pm 4,3$	$p>0,05$
ФЧ		$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$p>0,05$
ФИ		$1,1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,3$	$p>0,05$

Несмотря на отсутствие прямого контакта микробных антигенов влагалища с клетками периферической крови при нарушениях вагинального микробиоценоза, анализ результатов исследования показал достоверные отличия по абсолютному количеству макрофагов ($P=4,91$ при $P_{\text{критич.}}=1,96$), но, следует отметить, что все показатели активности и эффективности фагоцитоза находились в диапазоне допустимых для нормы колебаний.

Таблица 3.39. Анализ локальной фагоцитарной защиты влагалища в исследуемых группах ($M \pm m$; P)

показатели		контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
количество фагоцитов		6118,1 $\pm$ 49,4	17041,2 $\pm$ 409,4	p<0,05
количество нейтрофилов	абс.	5486,2 $\pm$ 91,7	15283,9 $\pm$ 311,5	p<0,05
	%	95,1 $\pm$ 2,9	84,8 $\pm$ 2,8	
ФП		41,4 $\pm$ 1,7	22,6 $\pm$ 4,4	p<0,05
ФЧ		0,8 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	p<0,05
ФИ		1,7 $\pm$ 0,24	1,7 $\pm$ 0,9	p>0,05
количество макрофагов	абс.	389,4 $\pm$ 78,1	2301,1 $\pm$ 403,7	p<0,05
	%	6,4 $\pm$ 1,9	14,2 $\pm$ 2,5	
ФП		36,1 $\pm$ 3,7	19,6 $\pm$ 2,8	p<0,05
ФЧ		0,6 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	p<0,05
ФИ		1,8 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,4	p>0,05

Другие данные получены при исследовании фагоцитарных реакций пациенток с вагинальным дисбиозом на фоне хронического генитального кандидоза на локальном уровне. а их направленность и степень выраженности зависит от этиологического фактора (табл. 3.39). Смешанные формы дисбиозов характеризовались выраженной лейкоцитарной реакцией (в среднем увеличение количества фагоцитов в 2,8 раз), увеличением доли макрофагов (в абсолютном количестве среднее увеличение составило 5,9 раза) (характерно для бактериальных и кандидозных инфекций, когда есть необходимость в поглощении крупных объектов – мицелий, гифы, клетки грибов) с нарушением

их функциональной активности и поглотительной способности, что характерно для изменений, связанных с воздействием эндотоксинов (антифагоцитарных факторов) анаэробной микрофлоры и присоединением грибковой инфекции - размножение и инвазия грибов, с образованием хронических форм.

Также нами был проведен анализ активности ферментов макрофагов влагалища (миелопероксидазы (МПО), кислой фосфатазы (КФ) и неспецифической эстеразы (НЭ)).

Таблица 3.40. Активность ферментов макрофагов вагинального секрета в группах ($M \pm m$; P)

показатели (СЦП)	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
миелопероксидаза	152,4 $\pm$ 12,1	42,9 $\pm$ 4,3	p<0,05
кислая фосфатаза	131,7 $\pm$ 5,9	97,5 $\pm$ 10,1	p>0,05
неспецифическая эстераза	98,6 $\pm$ 8,1	32,1 $\pm$ 4,3	p<0,05

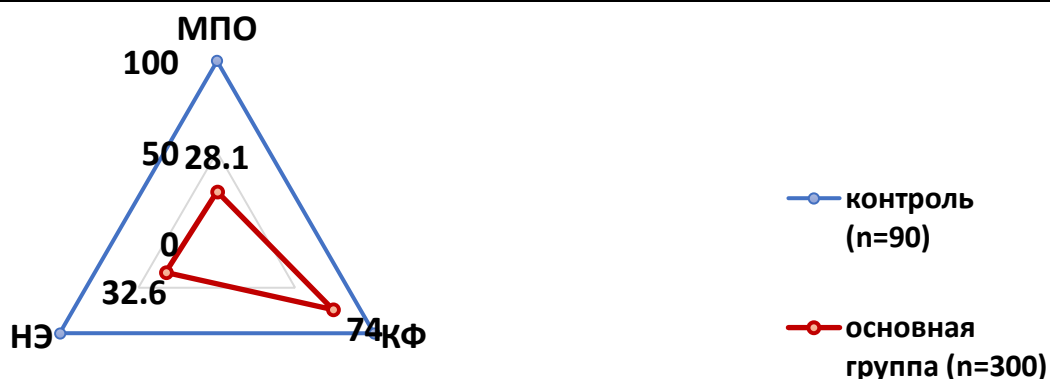


Рисунок 3.26. Активность ферментов (СЦП) макрофагов влагалища (% от контроля)

В присутствии перекиси водорода и окисляемого кофактора миелопероксидаза воздействует на патогенные микроорганизмы, нивелируя действия их токсинов (йодирование, периоокислительное дезаминирование и декарбоксилирование), обладая выраженным бактерицидным действием. Таким образом, по количеству пероксидазоположительных макрофагов и содержанию

в них активной МПО можно опосредовано судить о защитной активности слизистой влагалища.

Активность ферментов макрофагов у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом, была в 3,5 раза ниже условно здоровых женщин группы контроля ($p < 0,05$) (табл. 3.40; рис. 3.26). Активность кислой фосфатазы, также отвечающая за бактерицидный ответ макрофагов, как у наших пациенток достоверно не отличалась от контрольной группы ($p > 0,05$), в то же время активность неспецифической эстеразы, обладающая субактивационными свойствами для макрофагов, у больных смешанной формой вагинального дисбиоза, находилась на достоверно более низком уровне (уменьшение в 3,1 раза) ($p < 0,05$).

3.2.6.2. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток периферической крови

Особенности системного иммунитета при различных инфекционных процессах в области органов малого таза женщины достаточно полно исследованы на современном этапе развития медицинской науки, определены закономерности в иммунопатогенезе данных заболеваний. При этом состояние иммунной системы при смешанных аэробно-анаэробных с присоединением грибковой инфекциях изучено не в полной мере, а известные факты достаточно противоречивы. Также характерным для смешанных дисбиозов явилось падение ($p < 0,05$) концентрации лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к IL-2 (CD25+) – в 3,2 раза, и повышение количества HLA-DR-положительных лимфоцитов (в 1,9 раза). Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток у женщин с вагинальным дисбиозом на фоне хронического генитального кандидоза выявило достоверные отличия по некоторым параметрам (табл. 3.41; рис. 3.27).

Таблица 3.41. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток периферической крови в группах (M±m; P)

показатели		контроль (n=30)	основная группа (n=300)
CD3+	%*	56,4±11,0	39,2±14,1
	абс. x10 ⁹ /л	1,31±0,2	0,56±0,3
	p		<0,001
CD4+	%	41,9±4,3	28,1±7,1
	абс. x10 ⁹ /л	1,54±0,2	0,42±0,1
	p		<0,001
CD8+	%	26,2±3,5	31,1±4,3
	абс. x10 ⁹ /л	1,48±0,05	1,51±0,1
	p		<0,001
CD4+/CD8+		1,6±0,1	0,7±0,1
	p		<0,01
CD25+	%	15,2±2,2	4,7±1,5
	абс. x10 ⁹ /л	0,34±0,02	0,06±0,005
	p		<0,001
CD16+CD56+	%	10,6±0,3	15,3±1,1
	абс. x10 ⁹ /л	0,13±0,01	0,47±0,08
	p		<0,002
CD19+	%	9,8±0,8	19,2±4,4
	абс. x10 ⁹ /л	0,36±0,01	0,83±0,10
	p		0,199
HLA-DR+	%	5,4±0,4	10,1±1,6
	абс. x10 ⁹ /л	0,9±0,01	0,16±0,05
	p		<0,001

«*» % - доля CD-позитивных клеток от общего числа лимфоцитов, p – достоверность отличий от контроля (тест Уилкоксона-Манна-Уитни)

Несмотря на то, что смешанные вагинальные дисбиозы в основном проявляются локальными инфекционно-иммунными изменениями, у наших пациенток, по сравнению с контролем, отмечается некоторое снижение пула Т-лимфоцитов (CD3+) за счет относительной и, особенно, абсолютной концентрации Т-хелперов (CD4+) (p<0,05). Концентрация Т-клеток эффекторов (CD8+) (абсолютная и относительная) при этом изменялась незначительно, что обусловило снижение у наших пациенток соотношения CD4+/CD8+ (в 2,3 раза)

($p < 0,01$).

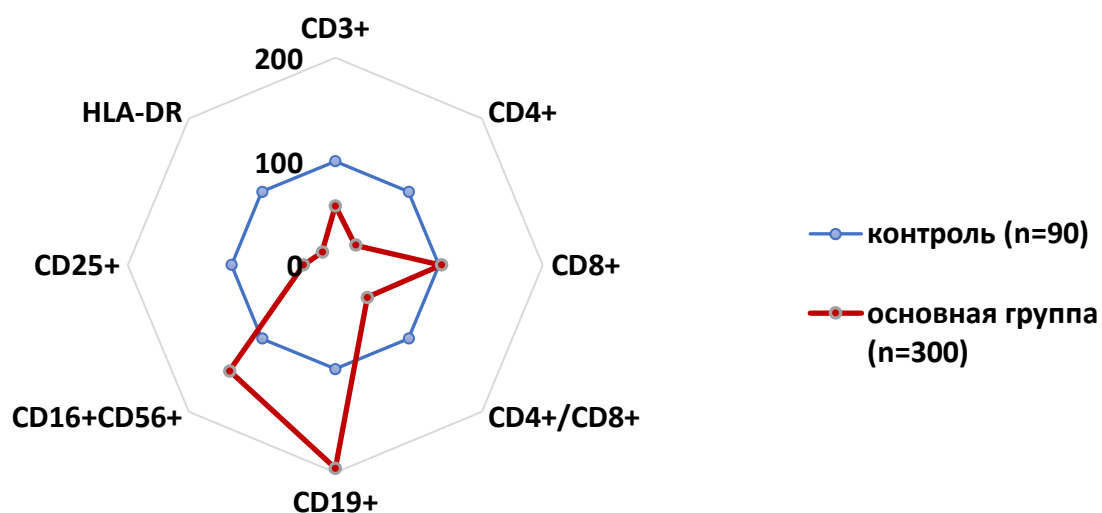


Рисунок 3.27. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток периферической крови (% от контроля).

Эти изменения отражают снижение активационной активности соответствующих лимфоцитарных пулов, с активацией преимущественно Th1-поляризованных лимфоцитов. При этом концентрация NK-клеток (CD16+) при смешанных вагинальных дисбиозах, хоть и превышала контрольные значения, но эти различия не были достоверными ($p > 0,05$).

3.2.6.3. Гуморальные факторы приобретенной и неспецифической резистентности (периферическая кровь/вагинальный секрет)

Основу локального гуморального звена приобретенного иммунитета составляют, продуцирующиеся плазматическими клетками слизистой женских половых органов, иммуноглобулины классов А, М, G. В нашем исследовании дана количественная оценка IgA периферической крови и вагинального секрета при смешанных вагинальных дисбиозах на фоне хронического генитального кандидоза. У всех женщин, включенных в протокол исследования, существенных отклонений в концентрации иммуноглобулинов периферической крови не обнаружено, что подтверждает факт отсутствия нарушений системного иммунитета при данной патологии (табл. 3.42).

Таблица 3.42. Содержание основных классов иммуноглобулинов в периферической крови и вагинальном секрете в группах ($M \pm m$; P)

показатели (г/л)	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
периферическая кровь			
IgM (0,65-1,65)	1,24 $\pm$ 0,31 (0,67–1,72)	1,39 $\pm$ 0,43	p>0,05
IgA (1,3-2,5)	2,01 $\pm$ 0,35 (1,22–2,81)	1,74 $\pm$ 0,31	p>0,05
IgG (7,5-15,5)	10,04 $\pm$ 2,01 (7,0–13,1)	15,3 $\pm$ 0,17	p>0,05
вагинальный секрет			
IgM	0,0007 $\pm$ 0,009 (0–0,004)	0,0004 $\pm$ 0,001	p>0,05
IgA	0,16 $\pm$ 0,05 (0,04–0,28)	0,048 $\pm$ 0,04	p<0,05
IgG	0,13 $\pm$ 0,16 (0,02–0,8)	0,20 $\pm$ 0,037	p>0,05

При этом в вагинальном секрете выявлены изменения (снижение) концентрации иммуноглобулинов всех классов, но достоверные отличия определены только для IgA ($p < 0,05$), что, по-видимому, связано с его расходом на опсонизацию микробов. Снижение данного класса иммуноглобулинов может привести к уменьшению числа опсонизированных бактериальных клеток и незавершенности их фагоцитоза.

Выявленные особенности локальной гуморальной защиты подчеркивают роль антител в реализации локального антибактериального и антимикотического иммунитета, не умаляя фагоцитоза, как основного фактора иммунной защиты при данном виде инфекционного процесса.

Одним из основных белков слизистых, который способен к прямому литическому действию на микроорганизмы и может влиять на антимикробную активность фагоцитов, является мурамидаза (лизоцим). В ходе проведенного исследования определена активность мурамидазы периферической крови и вагинальной жидкости в контрольной группе и у пациенток с вагинальным дисбиозом на фоне хронического генитального кандидоза (табл. 3.43).

Таблица 3.43. Активность мурамидазы (лизоцима) периферической крови и вагинального секрета в группах ($M \pm m$; P)

показатели (у.е.)	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
периферическая кровь	0,59±0,004	0,64±0,032	p>0,05
вагинальная жидкость	0,72±0,031	0,21±0,054	p<0,05

При смешанных вагинальных дисбиозах не выявлено достоверной разницы между значениями концентрации мурамидазы в периферической крови между здоровыми и больными женщинами, зато в вагинальном секрете отмечали достоверные снижения показателей (в среднем в 3,4 раза) по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Продуцентами лизоцима являются лакто- и бифидобактерии, а при вагинальном дисбиозе, как было показано выше, происходит снижение числа кислотообразующих бактерий, также имеет место повышенный расход фермента на подавление бактериальной микрофлоры (преимущественно грамположительных микроорганизмов) на фоне угнетения фагоцитарной активности клеток.

Корреляционный анализ Спирмена показал отрицательную зависимость ($r = -0,07$, слабая сила связи, $p > 0,05$) показателей активности лизоцима периферической крови и влагалищного секрета при вагинальных дисбиозах на фоне хронического генитального кандидоза, что косвенно указывает на большую значимость изменения его активности в вагинальном секрете.

Таким образом, выявленные особенности лизоцима, как одного из главных гуморальных факторов неспецифической резистентности при вагинальных дисбиозах на фоне хронического генитального кандидоза, свидетельствуют о незначительных изменениях его активности на системном и выраженных на локальном уровне.

3.2.6.4. Концентрация цитокинов в вагинальном секрете

Большинство цитокинов, выполняя регуляторные и эффекторные функции, оказывают свое влияние в процессе клеточного взаимодействия короткодистантно и быстро распадаются в системном кровотоке. В связи с этим адекватное суждение о механизмах иммунопатогенеза инфекционного процесса, можно составить, только исследуя цитокиновый спектр локально, в нашем случае в вагинальном секрете. В настоящее время известно, что в норме должен преобладать Th2-зависимый иммунный ответ. При инфекционно-воспалительных процессах во влагалище, в том числе и с нарушением баланса локальной микрофлоры, идет нарушение соотношения про-/противовоспалительных цитокинов, но данные различных исследователей по этому вопросу существенно противоречивы, а по смешанным формам вагинальных дисбиозов практически отсутствуют.

Проведенный анализ локального цитокинового статуса влагалища у пациенток с вагинальным дисбиозом на фоне хронического генитального кандидоза выявил, что концентрация основного макрофагального цитокина (IL-1 β) во влагалище наших пациенток была в среднем в 3 раза ниже, чем в группе контроля, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($p > 0,05$) (табл. 3.62, рис. 3.28). Данные результаты соответствуют биологическим эффектам IL-1 β , который, являясь провоспалительным и регуляторным цитокином, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез IL-2, TNF- α , простагландинов, гистамина и др.

Продукция провоспалительного цитокина IL-2 осуществляется активированными Т-клетками, который сам по себе способствует их дальнейшему росту, также стимулирует активацию естественных киллеров, усиливая их цитолитическую активность, синтез других цитокинов (TNF- α , IFN- γ , и др.), воздействует на факторы их роста и синтеза антител В-лимфоцитов. Концентрация IL-2 у больных смешанными вагинальными

дисбиозами хоть и была выше, чем в группе контроля, но эта разница не была достоверной ($p>0,05$). Концентрация $IFN\gamma$ в вагинальном секрете у пациенток со смешанными формами дисбиозов и кандидозом была в 2,6 раза ниже, чем в группе контроля ($p<0,05$).

Таблица 3.44. Активность основных классов цитокинов вагинального секрета в группах ($M\pm m$; P)

показатели (пкг/мл)	контроль (n=30)	основная группа (n=300)	p
IL-1 β	39,7 $\pm$ 5,4 (15,14–45,9)	13,4 $\pm$ 5,3	$p>0,05$
IL-2	26,1 $\pm$ 4,9 (11,9–29,1)	31,4 $\pm$ 4,1	$p>0,05$
IL-6	81,6 $\pm$ 9,8 (81,0–98,1)	119,1 $\pm$ 5,9	$p<0,001$
TNF- α	22,8 $\pm$ 6,4 (13,8–34,3)	53,5 $\pm$ 7,3	$p<0,05$
$IFN\gamma$	82,5 $\pm$ 4,0 (16,1–30,3)	31,5 $\pm$ 4,4	$p<0,05$
IL-4	26,3 $\pm$ 3,8 (19,1–32,5)	17,1 $\pm$ 2,6	$p<0,05$
IL-10	95,1 $\pm$ 14,1 (25,6–109,1)	34,6 $\pm$ 10,1	$p<0,001$

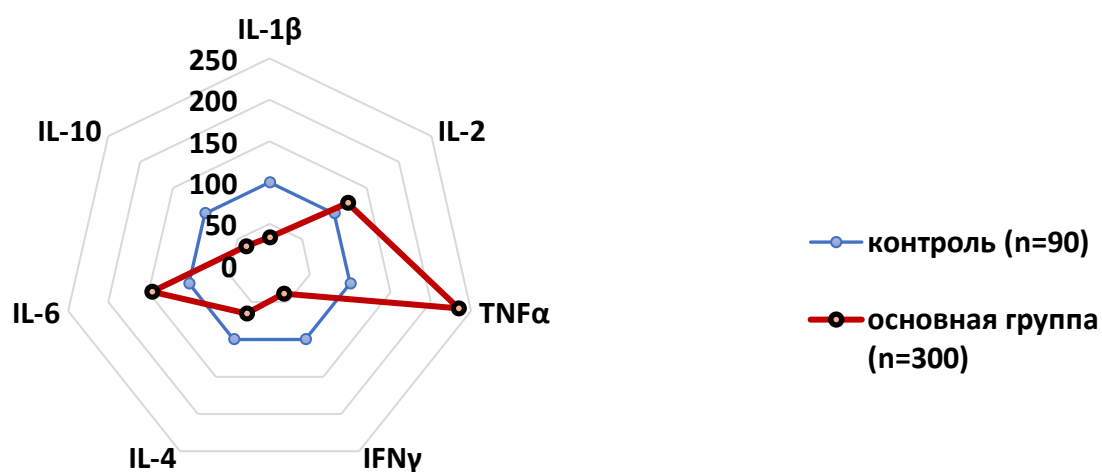


Рисунок 3.28. Концентрация цитокинов в вагинальном секрете (% от контроля)

Следует отметить, что избыточное образование фактора некроза опухоли ($TNF-\alpha$) чаще всего происходит под влиянием бактериальных эндотоксинов и стимулирует освобождение гистамина базофилами, тучными клетками, активирует образование IL-1 β , простагландина E2, способствует активации

нейтрофилов и макрофагов. Концентрация $\text{TNF}\alpha$ у наших больных была достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Что касается концентрации IL-4, как одного из основных противовоспалительных цитокинов, влияющего в основном на активацию В-лимфоцитов и блокирующий синтез провоспалительных цитокинов. В вагинальном секрете женщин, больных смешанными формами вагинального дисбиоза, концентрация IL-4 в 1,5 раза (недостоверно) превышала данный показатель контрольной группы ($p > 0,5$).

Регуляторный полифункциональный IL-6, в зависимости от его концентрации и точек приложения, ведет себя и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. При это в группе контроля было определено его блокирующее действие на синтез IL-1 β и $\text{TNF}\alpha$. Уровень IL-6 у пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом был статистически значимо увеличен по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

При исследовании концентрации еще одного регуляторного цитокина IL-10 в вагинальном секрете наших пациенток, несмотря на достаточно высокую вариабельность его значений (коэффициент вариации достигал 25%), наблюдалось статистически значимое снижение IL-10 ($p < 0,001$), что отразилось на противовоспалительном индексе (ПВИ - соотношение IL6/IL10) вагинального секрета, который составил 3,4 у.е. в основной группе, против 0,9 у.е. в группе контроля ($p < 0,001$).

В ходе проведенного клинического, микробиологического, цитобиохимического и иммунологического исследования можно вывести следующие закономерности, характерные для вагинального дисбиоза в сочетании с хроническим генитальным кандидозом. Выявлено, что данная патология может трудно диагностироваться ввиду, с одной стороны, наличия бессимптомных форм, с другой, слабо выраженной, разнообразной с отсутствием специфических симптомов клинической картиной, что затрудняет

определение нозологической формы заболевания, и, соответственно, назначение адекватной терапии. Во взаимоотношении грибов рода *Candida spp.*, условно-патогенной и патогенной микрофлоры возможны как антагонистические, так и синергидные реакции, в зависимости от вида микрофлоры, и других факторов внешней и внутренней среды. Декомпенсированные формы вагинальных дисбиозов с сочетанием аэробной и анаэробной микрофлоры, сопровождается истощением локальных факторов резистентности, снижением воспалительных реакций, при этом вовлечение в инфекционный процесс *Candida spp.* способствует формированию бактериально-грибковых ассоциаций с формированием биопленок и изменению клинической симптоматики. Несмотря на несколько чаще встречающуюся, чем в популяции, экстрагенитальную и гинекологическую патологию группе больных женщин, эти различия были не достоверными и попытка выявления провоцирующих факторов риска, не была успешной. Наиболее частыми провокаторными являлись применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков, спермициды и различные изменения пищевого и алкогольного поведения. При этом особенности полового поведения женщин, ранний сексуальный дебют, наличие нескольких половых партнеров не подтвердили достоверность в различиях между здоровыми женщинами и нашими пациентками. Также выявлено, что размножение и адгезия *C. albicans* с ее персистенцией происходит на фоне имеющихся нарушений вагинального биотопа, что приводит к хронизации кандидиинфекции и частым ее рецидивам.

Анализ биохимического состава вагинальной жидкости выявил достоверные изменения, происходящие при дисбиотических процессах во влагалище и хроническом течении генитального кандидоза, проявляющиеся снижением концентрации перекиси водорода, молочной кислоты, ионов железа, кальция и меди, и ростом уровня внутриклеточных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и амилазы), являющихся предикторами активации

цитолитических процессов. А имеющиеся цитобиохимические изменения при данной патологии являлись факторами, нарушающими структуры клеточных мембран, а изменение метаболических процессов, что несомненно играет значительную роль в его патогенезе.

Анализ иммунологических показателей, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета при вагинальном дисбиозе, сочетанном с хроническим генитальным кандидозом, показал отсутствие достоверных изменений системного иммунитета и преобладание нарушений механизмов локальной противoinфекционной защиты. Полученные данные иммунологического обследования свидетельствуют о возможной Th-1 девиации локального иммунного ответа при данной патологии, с достоверным снижением фагоцитарной активности макрофагов, уровня лизоцима и IgA в вагинальном секрете, изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов влагалища. Такие особенности иммунологической реактивности и, прежде всего локальной противомикробной защиты и определяют своеобразие клинических проявлений при этой патологии с активацией цитолитических процессов, связанных с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности условно-патогенной микрофлоры с изменением биохимического состава вагинального секрета (снижением количества перекиси водорода, молочной кислоты, глюкозы, железа и меди, повышением уровня внутриклеточных ферментов), что приводит к нарушению структуры клеточных мембран, угнетению макрофагального звена локального иммунитета и являются патогенетически значимыми факторами развития смешанных бактериально-микотических инфекций, которые становятся причиной изменений молекулярных, субклеточных и клеточных структур, что в совокупности с колебаниями активности других компонентов вагинального гомеостаза и определяет рецидивирующее течение заболевания.

3.3. Сравнительная эффективность терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

3.3.1. Сравнительная клиническая эффективность терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Как было сказано выше (глава 2. Материалы и методы исследования) все пациентки с вагинальными дисбиозами, сочетающимися с хроническим генитальным кандидозом (300 женщин), с учетом проводимой деконтаминационной терапии методом случайной выборки были разделены на 6 репрезентативных групп. В качестве контаминационной терапии использовали пробиотик, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (1×10^8 КОЕ в 1 капсуле), ежедневно интравагинально 1 капсула в течение 14 дней («Лактожиналь®», Besins Healthcare, Бельгия, Рег. №ЛП-001340, 2011-12-09).

При исследовании динамики клинической картины у больных с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом в группах пациенток, получавших различную терапию (табл. 3.45; рис. 3.28), выявлено, что через 5 дней после окончания терапии у женщин I группы (деконтаминация 7 дней (клиндамицин + метронидазол + миконазол) , контаминация 14 дней – 21-й день от начала терапии) исчезновение клинической симптоматики смешанного бактериально-кандидозного вульвовагинита зарегистрировано у 88,0% (44/50). Жалобы на зуд, жжение в области наружных половых органов сохранялись у 3/50 (6,0%) пациенток, на диспареунию у 3/50 (6,0%), дизурические расстройства – 2/50 пациентов (4,0%), патологические бели с неприятным запахом 5/50 (10,0%). Во II группе через 5 дней после окончания терапии (деконтаминация + «Кольпоцид-гель®» 10 дней, контаминация 14 дней – 24-й день от начала терапии) отмечена почти такая же динамика – субъективная симптоматика смешанного вульвовагинита была

отмечена у 5/50 (10,0%) женщин. При этом зуд и жжение испытывали 2/50 (4,0%) пациенток, диспареунию – 3/50 (6,0%), дизурические расстройства – 3/50 (6,0%), а патологические бели с неприятным запахом 4/50 (8,0%) женщин.

Таблица 3.45. Динамика жалоб женщин исследуемых групп в процессе мониторинга (n=300)

		жалобы							
		зуд, жжение		дизурические расстройства		диспареуния		патологические бели	
		п	%	п	%	п	%	п	%
до лечения	I гр.	32	64,0	26	52,0	29	58,0	39	78,0
	II гр.	29	58,0	28	56,0	26	52,0	40	80,0
	III гр.	33	66,0	25	50,0	31	62,0	37	74,0
	IV гр.	32	64,0	27	54,0	28	56,0	38	76,0
	V гр.	31	62,0	24	48,0	30	60,0	40	80,0
	VI гр.	34	68,0	28	56,0	30	60,0	41	82,0
5 дней после лечения	I гр.	3	6,0	2	4,0	3	6,0	5	10,0
	II гр.	2	4,0	3	6,0	3	6,0	4	8,0
	III гр.	2	4,0	2	4,0	2	4,0	5	10,0
	IV гр.	3	6,0	3	6,0	3	6,0	4	8,0
	V гр.	2	4,0	1	2,0	2	4,0	5	10,0
	VI гр.	0	0,0	0	0,0	2	4,0	3	6,0
1 мес. после лечения	I гр.	3	6,0	1	2,0	3	6,0	5	10,0
	II гр.	1	2,0	0	0,0	1	2,0	3	6,0
	III гр.	2	4,0	0	0,0	2	4,0	4	8,0
	IV гр.	0	0,0	0	0,0	1	2,0	2	4,0
	V гр.	1	2,0	0	0,0	0	0,0	4	8,0
	VI гр.	2	4,0	1	2,0	3	6,0	6	12,0
6 мес. после лечения	I гр.	7	14,0	5	10,0	5	10,0	10	20,0
	II гр.	5	10,0	4	8,0	4	8,0	8	16,0
	III гр.	7	14,0	3	6,0	4	8,0	8	16,0
	IV гр.	4	8,0	4	8,0	6	12,0	10	20,0
	V гр.	2	4,0	2	4,0	3	6,0	7	14,0
	VI гр.	4	8,0	3	6,0	4	8,0	7	14,0

В остальных группах также на пятидневном сроке мониторинга субъективная симптоматика между группами достоверно ($p>0,05$) не

отличалась. В III группе (деконтаминация + «Галавит®» 10 дней, контаминация 14 дней – 24-й день от начала терапии) отсутствие субъективных клинических симптомов выявлено у 45/50 (90,0%) пациенток в IV (деконтаминация + «Кандинорм® Complex Gel» 10 дней, контаминация 14 дней – 24-й день от начала терапии) и V (деконтаминация + «Генферон®» 10 дней, контаминация 14 дней – 24-й день от начала терапии) группах соответственно 88,0-90,0% (табл. 3.45; рис. 3.29). В VI группе женщин с отсутствием субъективных жалоб на 5-е сутки после окончания лечения (деконтаминация «Эльжина®» 6 дней, контаминация 14 дней – 20-й день от начала терапии) было несколько больше, чем в других группах 47/50 (94,0%), что, возможно, объясняется присутствием небольших количеств кортикостероидного компонента (3 мг преднизолона) в препарате. Это исследование подчеркивает факт о правильности выбора деконтаминационной и контаминационной терапии в исследуемых группах. Дополнительное лечение в большинстве групп направлено на нивелирование рецидивов заболевания и будет показано в динамике полугодового мониторинга.

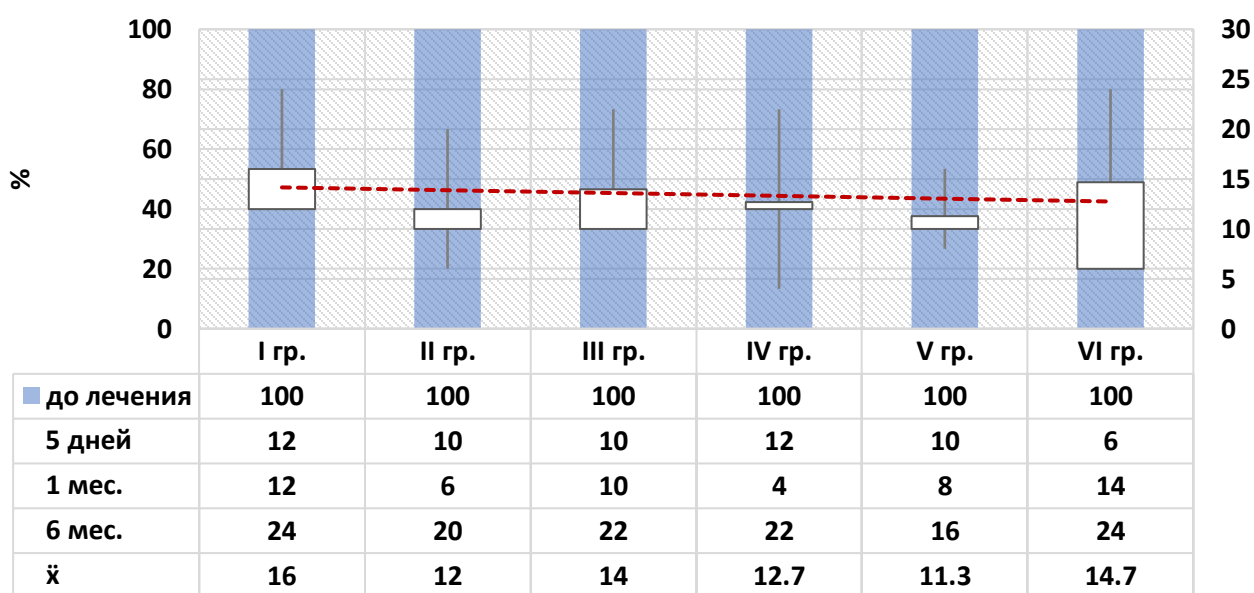


Рисунок 3.29. Динамика нивелирования среднего количества жалоб женщин исследуемых групп в процессе терапии

Через 1 месяц после окончания терапии у пациенток большинства групп клиническая ситуация практически не изменилась (табл. 3.45; рис. 3.28). В I группе количество женщин с отсутствием каких-либо специфических жалоб составило также 44/50 (88,0%) женщин – у оставшихся преобладали, как и в других группах, жалобы на патологические бели в повышенном количестве (5/50; 10,0%). Во II группе, где кроме традиционной терапии применялись местно киназные ингибиторы (глицирризиновая и липотейхоевая кислоты) на месячном сроке мониторинга повысилось количество пациенток с отсутствием специфических жалоб - 47/50 (94,0%), что можно объяснить стимуляцией дефензивами, активирующимися под воздействием киназных ингибиторов репаративных процессов в слизистой влагалища и некоторой стимуляцией локального противомикробного иммунитета, хотя уменьшение количества пациенток с жалобами можно отнести и к статистической погрешности ($p > 0,05$). В III группе с использованием иммуномодулятора, содержащего аминодигидрофалазиндион натрия, на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии через 1 месяц после окончания терапии количество клинически «вылечившихся» женщин не изменилось 45/50 (90,0%), а в IV, где применялась, наряду с традиционной терапией, комплексная биологически активная добавка «Кандинорм®», количество пациенток без жалоб составило 48/50 (96,0%), что, по-видимому, объясняется влиянием данного препарата на вагинальную биопленку и прямым антимикотическим действием. В V группе с включением в классическую схему лечения рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$, одним из основных эффектов которого считается активация макрофагального звена иммунитета, количество пациенток без клинических жалоб возросло – 46/50 (92,0%), а в IV группе, с применением деконтаминационной терапии комплексным препаратом, содержащим антибактериальные, антимикотические и кортикостероидные компоненты, снизилось – 43/50 (86,0%).

При полугодовом мониторинге (6 месяцев после окончания лечения) у 12/50 пациенток I группы возобновились жалобы, характерные для вагинальных дисбиозом, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом (табл. 3.45; рис. 3.28), таким образом клиническая эффективность составила на данном сроке 38/50 (76,0%). Возобновились субъективные ощущения в виде зуда и жжения в области наружных половых органов (7/50; 14,0%), диспареуния и дизурические расстройства (5/50; 10,0%), 10/50 (20,0%) жаловались на патологические бели в повышенном количестве «творожистого» (7/50; 14,0%) или «сливкообразного» (3/50; 6,0%) характера со специфическим запахом. Во II группе через 6 месяцев после окончания терапии характерные для заболевания жалобы предъявляли 10/50 (20,0%) женщин – клиническая эффективность составила 40/50 (80,0%). В III и IV группах клиническая эффективность на этом сроке составила 39/50 (78,0%), при этом в III группе основными жалобами были зуд, жжение в области наружных половых органов (7/50; 14,0%) и обильные «творожистые» бели (8/50; 16,0%), а в IV группе – «сливкообразные» выделения из половых путей с неприятным запахом (10/50; 20,0%). В V группе количество пациенток без клинических жалоб также уменьшилось – 42/50 (84,0%), а в IV клиническая эффективность на данном сроке мониторинг составила 36/50 (72,0%).

Таким образом, при анализе клинической эффективности (субъективная симптоматика) предложенной в 6 группах терапии наиболее высокая средняя эффективность за 6 месяцев наблюдения была во II (деконтаминация/контаминация + глицирризиновая и липотейхоевая кислоты) – $88,0 \pm 4,0\%$ и V (деконтаминация/контаминация + рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$) группах – $88,7 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3.29).

Объективное гинекологическое исследование (в зеркалах и кольпоскопия), которое в основном находилось в прямой зависимости от жалоб пациенток, проведенное на 5-е сутки после окончания лечения, показало

наличие оставшихся признаков воспаления, характерных для смешанного бактериально-грибкового вагинального дисбиоза у 6/50 (12,0%) женщин I группы (табл. 3.46; рис. 3.29). Во остальных группах на данном сроке мониторинга получены схожие результаты по клинике вульвовагинита: II, III и V группы – 5/50 (10,0%), IV группа - 6/50 (12,0%) и VI группа – 4/50 (8,0%).

Таблица 3.46. Динамика объективной клинической симптоматики у женщин исследуемых групп в процессе мониторинга (n=300)

		патологический процесс							
		вульвовагинит		цервицит		эктопия шейки матки		кондиломы	
		п	%	п	%	п	%	п	%
до лечения	I гр.	50	100,0	37	74,0	18	36,0	10	20,0
	II гр.	50	100,0	35	70,0	17	34,0	9	18,0
	III гр.	50	100,0	39	78,0	18	36,0	11	22,0
	IV гр.	50	100,0	36	72,0	20	40,0	10	20,0
	V гр.	50	100,0	38	76,0	17	34,0	11	22,0
	VI гр.	50	100,0	39	78,0	18	36,0	10	20,0
5 дней после лечения	I гр.	6	12,0	9	18,0	17	34,0	10	20,0
	II гр.	5	10,0	7	14,0	17	34,0	10	20,0
	III гр.	5	10,0	9	18,0	18	36,0	9	18,0
	IV гр.	6	12,0	8	16,0	19	38,0	11	22,0
	V гр.	5	10,0	6	12,0	17	34,0	9	18,0
	VI гр.	4	8,0	10	20,0	18	36,0	11	22,0
1 мес. после лечения	I гр.	7	14,0	5	10,0	13	26,0	7	14,0
	II гр.	4	8,0	3	6,0	9	18,0	6	12,0
	III гр.	5	10,0	5	10,0	7	14,0	5	10,0
	IV гр.	3	6,0	3	6,0	12	24,0	8	16,0
	V гр.	4	8,0	5	10,0	6	12,0	4	8,0
	VI гр.	8	16,0	6	12,0	14	28,0	7	14,0
6 мес. после лечения	I гр.	13	26,0	7	14,0	12	24,0	6	12,0
	II гр.	10	20,0	4	8,0	9	18,0	6	12,0
	III гр.	11	22,0	4	8,0	5	10,0	4	8,0
	IV гр.	11	22,0	6	12,0	11	22,0	6	12,0
	V гр.	9	18,0	4	8,0	4	8,0	4	8,0
	VI гр.	14	28,0	7	14,0	12	24,0	7	14,0

Цервицит, который у нашего контингента пациентов встречался в среднем в $74,7 \pm 4,0\%$ на 5-е сутки после лечения определялся у 9/37 (24,3%) женщин I группы, во II группе он продолжал диагностироваться у 7/35 (20,0%), в III – 9/39 (23,1%), IV – 8/36 (22,2%), V – 6/38 (15,8%) и в VI группе – 10/39 (25,6%).

Эктопия шейки матки (чаще всего цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени) до начала терапии выявлялась у $36,0 \pm 3,0\%$ пациенток со смешанными дисбиозами. На 5-е сутки после проведенной терапии, как и ожидалось, сохранилось такое же количество женщин с данной патологией шейки матки, исчезновение эктопии шейки матки у одной пациентки из I и одной из IV группы можно объяснить наличием у них свежей «истинной» эрозии шейки матки (табл. 3.46; рис. 3.30). Также, соответственно, не было в данном сроке и динамики исчезновения генитальных кондилом, которые встречались у $20,3 \pm 2,0\%$ наших пациенток, так как они подвержены лишь длительному терапевтическому (за исключением хирургических методов) воздействию.

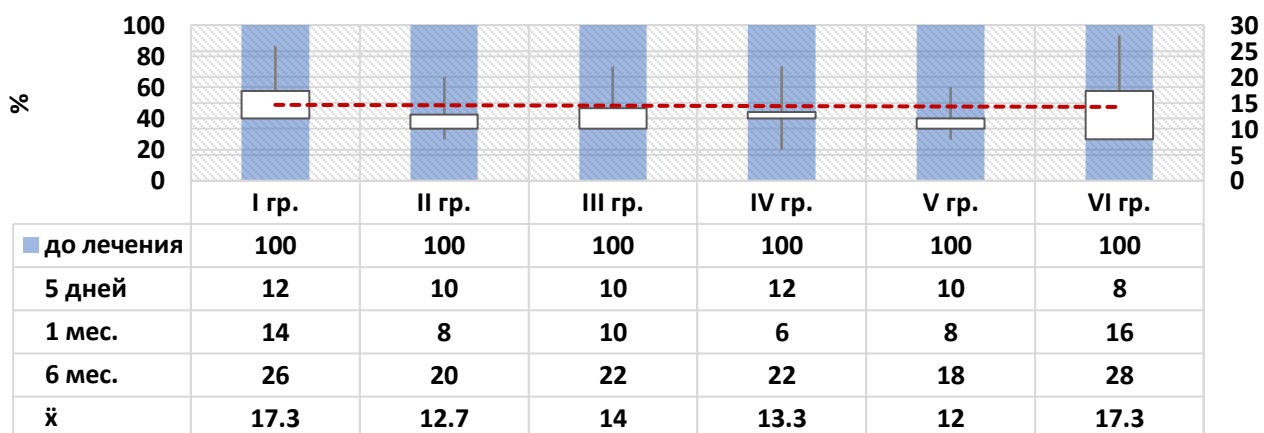


Рисунок 3.30. Динамика нивелирования объективных признаков вульвовагинита у женщин исследуемых групп в процессе терапии

На месячном и полугодовом сроке мониторинга во всех группах была зарегистрирована клиника смешанного дисбиоза, сопоставимая с предъявляемыми пациентками жалобами. И средняя 6-месячная клиническая

эффективность предложенной терапии специфического вульвовагинита (объективное исследование) была также наиболее высокой во II (деконтаминация/контаминация + глицирризиновая и липотейхоевая кислоты) – $87,3 \pm 3,3\%$ и V (деконтаминация/контаминация + рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$) группах – $88,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3.30).

Средняя клиническая эффективность неспецифического цервицита в группах наиболее высокой была во II – $86,7 \pm 3,5\%$ и V группах – $86,8 \pm 4,0\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3.31).

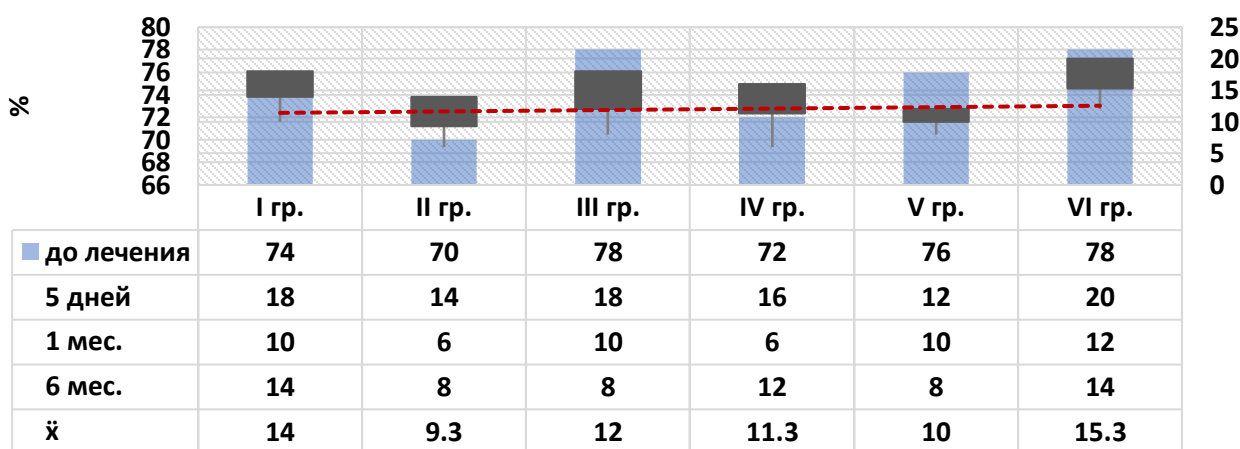


Рисунок 3.31. Динамика нивелирования неспецифического цервицита у женщин исследуемых групп в процессе терапии

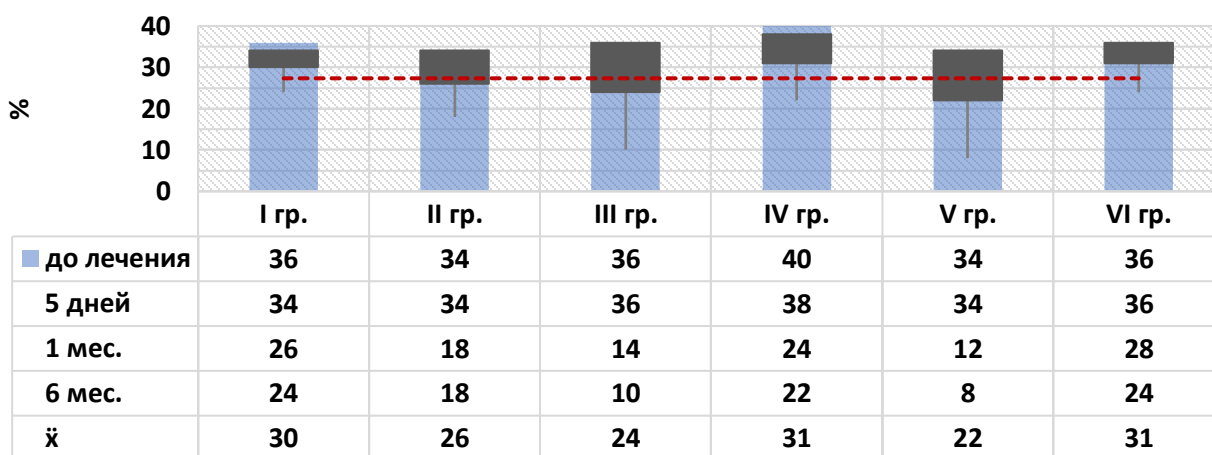


Рисунок 3.32. Динамика нивелирования эктопии шейки матки у женщин исследуемых групп в процессе терапии

В отношении эктопии шейки матки и генитальных кондилом, у которых наиболее частым этиологическим фактором является папилломавирусная инфекция с реализацией неопластических процессов, происходящих чаще всего на фоне нарушения локального гомеостаза, также отмечена положительная динамика. Средняя 6-тимесячная клиническая эффективность предложенной терапии в 6-ти группах специфического вульвовагинита (цервикальная эктопия) была наиболее высокой в III (деконтаминация/контаминация + аминодигидрофталазиндиона натрия) – $66,7 \pm 5,5\%$ и V (деконтаминация/контаминация + рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$) группах – $64,7 \pm 5,0\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3.32).

Таким образом, наибольшую клиническую эффективность (субъективные и объективные симптомы) пациенток с бактериально-кандидозным вагинальным дисбиозом показали группы в которых, кроме контаминационной и деконтаминационной терапии, применялся рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$ (V группа) (средняя эффективность составила $88,35 \pm 4,5\%$) и глицирризиновая с липотейхоевой кислотой (II группа) (средняя эффективность - $87,65 \pm 3,5\%$) ($p < 0,05$). Остальные группы по критериям клинической эффективности расположились в следующем порядке: IV группа («Кандинорм®») - $86,8 \pm 4,2\%$; III группа (аминодигидрофталазиндиона натрия) - $86,0 \pm 5,0\%$; VI («Эльжина®») группа - $84,0 \pm 4,0\%$; I группа (классическая деконтаминационная и контаминационная терапия без применения дополнительных препаратов) - $83,35 \pm 5,5\%$. В связи с тем, что, несмотря на разные схемы лечения, разброс клинической эффективности не превышал $5,0 \pm 2,5\%$, возможно применение любых, приведенных в этом исследовании схем терапии в зависимости от экономической целесообразности и комплаентности. Кроме клинической и микробиологической эффективности терапии смешанных бактериально-микотических вагинальных дисбиозов, наиболее серьезной проблемой является наличие частых рецидивов, что может устраниться лишь при адекватной

нормализации локального вагинального гомеостаза. Несмотря на проведенную в нашем исследовании терапию вагинальных дисбиозов в сочетании с хроническим генитальным кандидозом, длительного (более 6 месяцев) клинического излечения без рецидивов удалось достичь лишь у 68/300 (22,7%) женщин. У остальных (232/300; 77,3%) пациенток наблюдались рецидивы заболевания с аналогичной клинической и микробиологической картиной, в связи с чем возникла необходимость в повторной деконтаминационной и контаминационной терапии.

3.3.2. Изменения микробиоценоза на фоне терапии у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

Микробиологический контроль излеченности (аминотест, pH вагинального секрета, бактериоскопия вагинальных мазков, ПЦР-диагностика, посев и влагиалища на грибы рода *Candida spp.*, определение состава лактофлоры) проводился через 1 и 6 месяцев после комплексной контаминационной и деконтаминационной терапии в исследуемых группах.

Среднее значение pH влагиалищного секрета у наших пациенток было на уровне $4,9 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), а положительные аминотесты определены у 184/300 (61,3%) исследуемых (табл. 3.47). Анализ результатов санации урогенитальной зоны у пациенток, включенных в исследование выявил, что через 1 месяц после окончания лечения среднее значение pH в группах составило $4,1 \pm 0,7$ ($p < 0,05$), то есть достигло значений нормы (3,8-4,4). При этом в I группе (классическая деконтаминационная и контаминационная терапия без применения дополнительных препаратов) среднее значение pH снизилось с $5,2 \pm 0,9$ до $4,4 \pm 0,6$, во II группе с $4,9 \pm 0,5$ до $4,0 \pm 0,4$ (глицирризиновая с липотейхоевой кислоты), III (аминодигидрофталазиндиона натрия) – с $5,1 \pm 1,0$ до $3,9 \pm 0,6$, IV («Кандинорм®») – с $4,8 \pm 0,7$ до $3,7 \pm 0,8$, V (рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$) – с $4,7 \pm 0,5$ до $4,1 \pm 0,5$ и VI группа («Эльжина®») - с $5,0 \pm 0,8$ до $3,9 \pm 0,7$.

Таблица 3.47. Динамика pH вагинального секрета и аминотеста у женщин исследуемых групп в процессе терапии (n=300)

		pH		положительный аминотест	
		среднее	p, критерий Фишера	n	%
до лечения	I гр.	5,2±0,9	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	31	62,0
	II гр.	4,9±0,5	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	28	56,0
	III гр.	5,1±1,0	Pi-1 0,001 Pi-1<0,001	33	66,0
	IV гр.	4,8±0,7	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	29	58,0
	V гр.	4,7±0,5	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	31	62,0
	VI гр.	5,0±0,8	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	32	64,0
1 мес. после лечения	I гр.	4,4±0,6	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	3	6,0
	II гр.	4,0±0,4	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	1	2,0
	III гр.	3,9±0,6	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	2	4,0
	IV гр.	3,7±0,8	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	2	4,0
	V гр.	4,1±0,5	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	1	2,0
	VI гр.	3,9±0,7	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	4	8,0
6 мес. после лечения	I гр.	4,4±0,4	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	12	24,0
	II гр.	4,2±0,6	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	10	20,0
	III гр.	4,4±0,6	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	14	28,0
	IV гр.	4,0±0,5	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	11	22,0
	V гр.	3,9±0,7	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	10	20,0
	VI гр.	4,3±0,5	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	14	28,0

Через 6 месяцев после лечения среднее pH в группах также не выходило за пределы физиологической нормы и составляло 4,2±0,4 (табл. 3.49). На месячном сроке мониторинга положительные аминотесты в группах определены у 13/300 (4,3% пациенток), а через 6 месяцев от начала терапии количество пациенток с положительным аминотестом возросло до 72/300

(24,0%), то есть, по видимому у данных женщин возник рецидив вагинального дисбиоза, обусловленный анаэробной условно-патогенной микрофлорой, что согласуется с описанной ранее динамической клинической картиной в группах (табл. 3.47). При этом различия между исследуемыми группами по уровню pH и количествам положительных аминотестов на всех сроках мониторинга были статистически не достоверны (корреляционный анализ по Спирмену не установил прямой связи между группами ($r_s=-0,30$; $p>0,05$)), что свидетельствует о почти одинаковой эффективности при отдаленном исследовании классической деконтаминационной и контаминационной терапии, закрепленной в современных клинических протоколах, и включения в лечение препаратов, воздействующих на бактериальную пленку, биологически активных добавок и иммуномодуляторов.

Как описано выше, количество лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании мазков в среднем было $12,1\pm4,8$ в поле зрения (табл. 3.48). Через месяц после проведения лечения среднее количество лейкоцитов в группах составило $5,6\pm1,6$ в поле зрения (значения нормы) и через полгода также не вышло за пределы физиологической нормы - $7,9\pm1,5$ в поле зрения. При этом, если до лечения нормальное количество лейкоцитов (от 6 до 10 в поле зрения) определялось у 115/300 (38,7%) женщин, то через 1 месяц после лечения таких пациенток стало: в I группе – 46/50 (92,0%), во II – 48/50 (96,0%), III - 46/50 (92,0%), IV – 47/50 (94,0%), V – 49/50 (98,0%) и в VI группе - 46/50 (92,0%), то есть у 94,0% (282/300) исследуемых женщин на этом сроке имели нормэргическую лейкоцитарную реакцию. Через 6 месяцев после окончания лечения нормальное количество лейкоцитов зарегистрировано у 80,3% (241/300) пациенток. Корреляционный анализ по Спирмену не установил прямой связи между группами ($r_s=-0,30$; $p>0,05$).

Таблица 3.48. Динамика клеточного состава вагинальной жидкости у женщин исследуемых групп в процессе терапии (n=300)

		количество лейкоцитов	количество эпителиальных клеток	сумма клеток	цитологический коэффициент	р, критерий Фишера
до лечения	I гр.	12,3±2,4	14,6±3,3	26,9±1,6	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	II гр.	12,9±3,1	14,1±3,0	27,0±1,8	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	III гр.	12,2±1,8	13,9±2,4	26,1±1,4	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-1<0,001
	IV гр.	11,9±2,6	14,3±2,7	26,2±2,0	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	V гр.	11,8±2,2	14,4±2,9	26,2±1,5	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	VI гр.	12,0±1,9	14,3±2,5	26,3±1,9	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
1 мес. после лечения	I гр.	5,6±1,3	4,1±1,6	9,7±0,9	1,4±0,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	II гр.	4,9±1,6	3,2±1,4	8,1±0,6	1,5±0,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	III гр.	5,8±1,4	3,9±1,4	9,7±1,1	1,5±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IV гр.	6,1±1,8	5,0±1,5	11,1±1,4	1,2±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	V гр.	5,9±2,0	4,8±1,5	10,7±1,6	1,4±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VI гр.	5,5±1,5	4,2±1,5	9,7±1,0	1,3±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
6 мес. после лечения	I гр.	8,1±1,6	10,1±2,4	18,2±1,5	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	II гр.	7,8±2,1	7,3±2,1	15,1±1,3	1,1±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	III гр.	7,6±1,4	8,9±1,6	16,5±1,5	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IV гр.	8,0±2,0	9,2±1,5	17,2±1,4	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	V гр.	8,2±1,8	8,8±1,5	17,0±1,4	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VI гр.	7,9±1,3	9,2±1,5	17,1±1,3	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001

Как диагностический признак эффективности терапии и излеченности при смешанных вагинальных дисбиозах лейкоцитарная реакция влагалища не является патогномоничным признаком ввиду разнородности клинико-микробиологической картины при аэробной, анаэробной и кандидозной инфекциях. Если доминирует анаэробная условно-патогенная микрофлора,

чаще всего бывает или нормальной количество лейкоцитов в вагинальном содержимом или даже их снижение, при преобладании аэробной (особенно патогенной кокковой) микрофлоры обычно выявляется гиперэргическая лейкоцитарная реакция, кандидозный вульвовагинит характеризуется или нормэргической или умеренной лейкоцитарной реакцией (при обострении).

Клеточный состав пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом до лечения имел следующие параметры количество лейкоцитов (КЛ) – $12,1 \pm 4,8$, количество эпителиальных клеток (КЭК) – $14,4 \pm 2,7$, сумма клеток (СК) – $26,5 \pm 4,9$ и цитологический коэффициент (ЦК) – $0,8 \pm 0,1$ (табл. 3.50). Через месяц после окончания терапии во всех группах на фоне снижения лейкоцитарной реакции влагалища произошло выраженное уменьшение клеток слущенного эпителия (среднее значение СК $6,0 \pm 2,1$ и ЦК $1,4 \pm 0,2$), что, в первую очередь, говорит об активации репаративных процессов в данной области. Наиболее низкой СК и высокой ЦК были во II группе – $8,1 \pm 0,6$ и $1,5 \pm 0,2$ соответственно (включение в комплексную терапию глицирризиновой с липотейхоевой кислот, которые, стимулируя выработку дефензинов, активируют репаративные процессы и локальный противомикробный иммунитет), но эти данные не были статистически достоверными (корреляционный анализ по Спирмену не установил прямой связи между группами ($r_s = -0,30$; $p > 0,05$)). Через 6 месяцев после окончания терапии вновь зарегистрировано, хоть и не достигшее исходных значений повышение СК (среднее значение – $5,6 \pm 1,4$) и уменьшение до значений меньше 1,0 ЦК (в среднем $0,9 \pm 0,1$), различия между группами также не были достоверными ($p > 0,005$).

До начала терапии в группах общая микробная обсемененность (ОМО) с превалированием большой и массивной составляло 261/300 (87,0%) (рис. 3.33). Через 1 месяц после окончания терапии ОМО составила в среднем 7,3% от

исходного уровня, причем у большинства женщин выявлены те же микроорганизмы, что и до лечения, через 6 месяцев в среднем ОМО составляла 22,4% от исходного уровня (медиана годовой инфекционной нагрузки составила 37,3%) без достоверных ($p>0,05$) различий между группами.

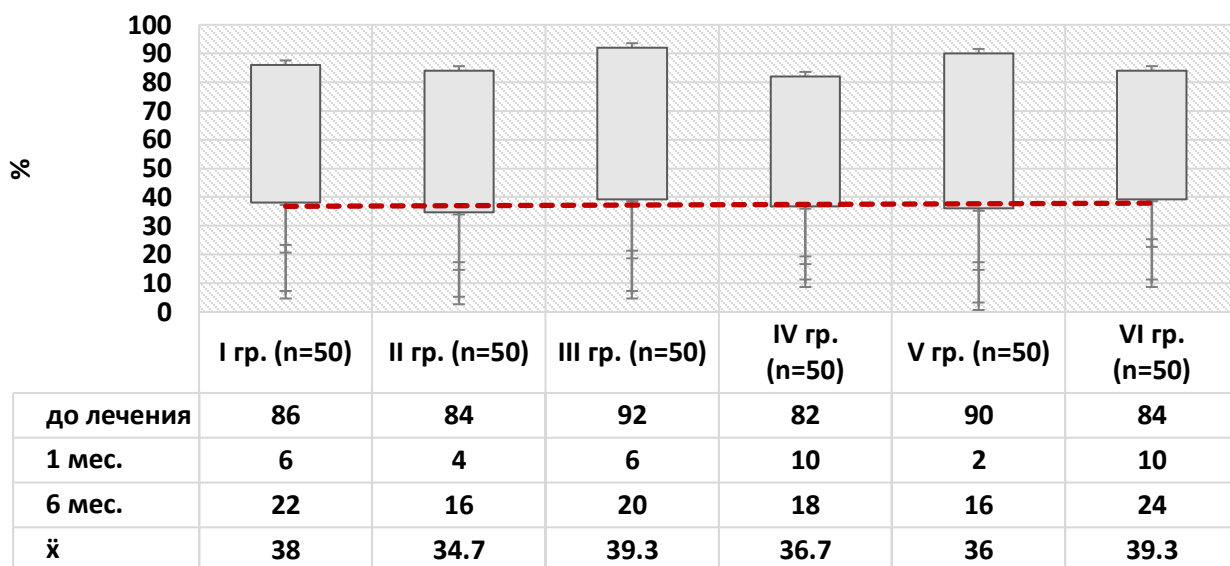


Рисунок 3.33. Динамика общей микробной обсемененности у женщин исследуемых групп в процессе терапии

Если до лечения бактериоскопическая оценка состояния микрофлоры влагалища (критерии Hay/Ison) показывала 3 степень (бактериальный вагиноз) у 169/300 (56,3%) и 4 степень (аэробный вагиноз) у 102/300 (34,0%) женщин, то через 1 месяц среднее их количество в шести группах составило: 3,7% (11/300) - «бактериальный вагиноз» и 2,3% (7/300) – «аэробный вагиноз» (табл. 3.49; рис. 3.33). Наибольшее и недостоверное ($p>0,05$) количество вагинальных мазков, соответствующего понятию «норма» (1 степень) выявлено на данном сроке мониторинга во II ($89,7\pm3,8\%$) и V ($88,9\pm3,5\%$), наименьшее в I ($84,1\pm3,2\%$) и III ($85,4\pm3,1\%$) группах. В течение полугодового наблюдения среднее количество мазков, отвечающим понятию «бактериальный вагиноз», было 17,9% (54/300), «аэробный вагиноз» выявлен у 16,0% (48/300) пациенток исследуемых групп. Наибольшее количество мазков с нормальной микроскопической картиной

выявлено также во II ($64,4 \pm 3,3\%$) и V ($61,6 \pm 3,1\%$) группах. Достоверной разницы между группами ($p < 0,05$) в динамической оценке бактериоскопии микрофлоры влагалища выявлено не было (рис. 3.34).

Таблица 3.49. Динамика изменений вагинального микробиоценоза (критерии Nay/Ison) у женщин исследуемых групп в процессе терапии (%) ($n=300$)

		степень 1 (норма)	степень 2 (промежуточная)	степень 3 (бактериальный вагиноз)	степень 4 (аэробный вагиноз)	р, критерий Фишера
до лечения	I гр.	0,0	$9,4 \pm 1,2$	$56,9 \pm 3,6$	$32,8 \pm 2,1$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	II гр.	0,0	$10,0 \pm 1,5$	$57,7 \pm 3,8$	$36,1 \pm 2,4$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	III гр.	0,0	$9,7 \pm 1,4$	$55,9 \pm 2,4$	$33,9 \pm 2,2$	Pi-1 0,001 Pi-1<0,001
	IV гр.	0,0	$9,3 \pm 1,7$	$56,1 \pm 3,0$	$34,3 \pm 2,2$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	V гр.	0,0	$9,9 \pm 1,9$	$56,5 \pm 2,5$	$32,9 \pm 2,6$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	VI гр.	0,0	$9,6 \pm 1,5$	$56,3 \pm 2,9$	$33,7 \pm 2,5$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
1 мес. после лечения	I гр.	$84,1 \pm 3,2$	$9,6 \pm 1,3$	$4,3 \pm 1,1$	$2,2 \pm 0,4$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	II гр.	$89,7 \pm 3,8$	$4,2 \pm 0,8$	$4,1 \pm 1,4$	$2,0 \pm 0,5$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	III гр.	$85,4 \pm 3,1$	$7,0 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,2$	$2,7 \pm 0,4$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IV гр.	$86,0 \pm 3,4$	$7,1 \pm 1,0$	$4,6 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,7$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	V гр.	$88,9 \pm 3,5$	$5,3 \pm 0,9$	$3,9 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,3$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VI гр.	$86,4 \pm 2,9$	$6,3 \pm 0,7$	$4,7 \pm 1,3$	$2,6 \pm 0,5$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
6 мес. после лечения	I гр.	$58,2 \pm 2,1$	$17,3 \pm 2,7$	$13,4 \pm 1,6$	$11,1 \pm 1,1$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	II гр.	$64,4 \pm 3,3$	$13,1 \pm 2,1$	$12,1 \pm 1,2$	$10,4 \pm 0,9$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	III гр.	$56,9 \pm 2,4$	$18,9 \pm 3,0$	$12,9 \pm 1,2$	$11,3 \pm 1,1$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IV гр.	$59,3 \pm 2,8$	$16,5 \pm 2,6$	$12,7 \pm 1,0$	$11,5 \pm 1,3$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	V гр.	$51,6 \pm 3,1$	$16,5 \pm 1,9$	$11,8 \pm 1,3$	$10,1 \pm 0,8$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VI гр.	$57,4 \pm 2,9$	$17,0 \pm 2,0$	$13,8 \pm 1,6$	$11,8 \pm 1,2$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001

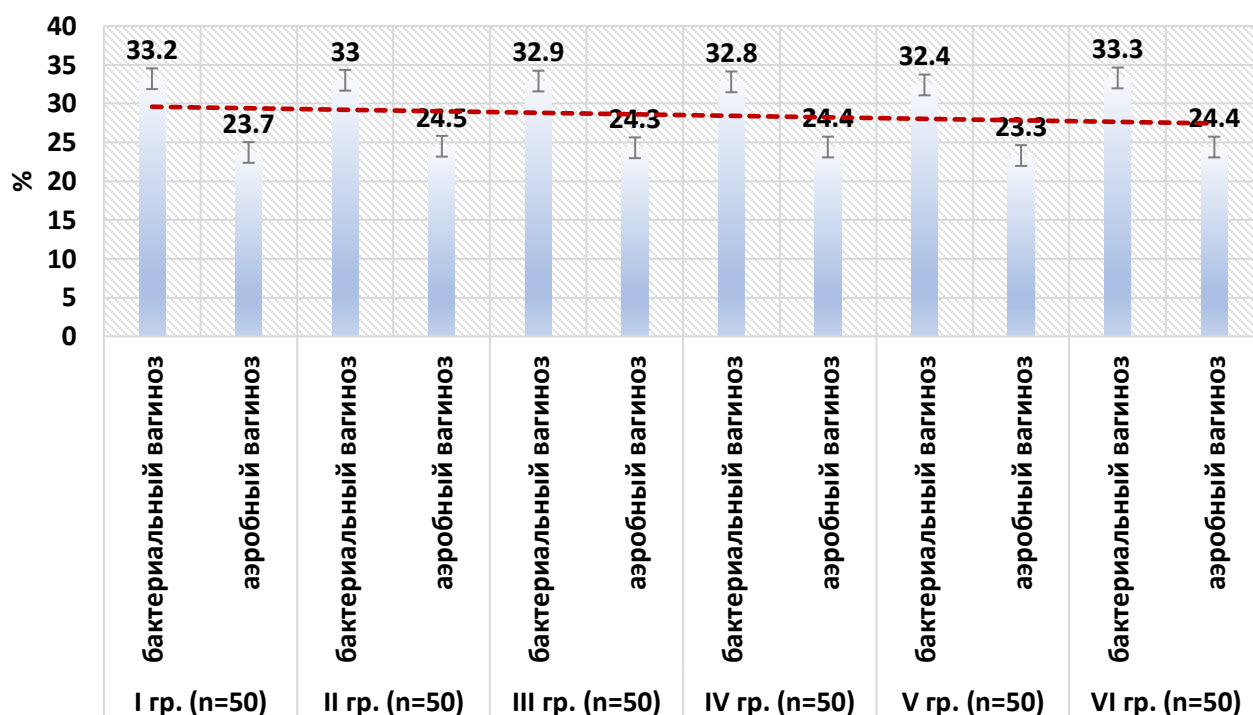


Рисунок 3.34. Средняя динамика изменений вагинального микробиоценоза (критерии Hay/Ison) в процессе терапии

До начала терапии признакам бактериального вагиноза (7–10 баллов по Ньюдженту) соответствовало 56,0% пациенток исследуемых групп (табл. 3.50; рис. 3.35). После проведенной комплексной контаминационной и деконтаминационной терапии через 1 месяц во всех группах количество бактериальных вагинозов в среднем уменьшилось в 12 раз ($4,5 \pm 1,2\%$), а через 6 месяцев возросло на 8,8% (годовая медиана составила $13,3 \pm 2,2\%$). Корреляционный анализ Спирмена не установил достоверной разницы между группами ($p > 0,05$). При этом, если до проведения лечения в группе пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом соотношение кокковых и палочковидных форм бактерий составило 1:1,5. То на фоне проведенной терапии это соотношение стало в среднем 1:4,1 на шестимесячном сроке мониторинга, и на годовом – 1:3,8, что свидетельствует об успешной контаминации лактобактериями со снижением бациллярной активности.

Таблица 3.50. Динамика изменений бактериального вагиноза (критерии Ньюджента) у женщин исследуемых групп в процессе терапии (%) (n=300)

		0–3 балла (нормоценоз)	4–6 баллов (промежуточный вариант)	7–10 баллов (бактериальный вагиноз)	p, критерий Фишера
до лечения	I гр.	0,0	40,1±2,4	56,1±2,4	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	II гр.	0,0	44,3±2,6	57,4±2,7	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	III гр.	0,0	39,5±2,4	55,7±1,9	Pi-1 0,001 Pi-1<0,001
	IV гр.	0,0	40,3±2,9	56,2±2,0	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	V гр.	0,0	43,9±3,1	56,6±2,3	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	VI гр.	0,0	39,6±2,5	56,2±2,2	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
1 мес. после лечения	I гр.	86,1±3,1	9,4±1,2	4,5±1,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	II гр.	89,8±3,5	5,8±0,7	4,4±1,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	III гр.	87,7±2,9	7,3±1,3	5,0±1,3	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IV гр.	87,0±2,7	8,2±1,5	4,8±1,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	V гр.	89,5±3,0	6,9±1,2	3,6±1,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VI гр.	88,3±2,9	7,0±1,5	4,7±1,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
6 мес. после лечения	I гр.	68,3±2,5	19,1±2,2	12,6±2,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	II гр.	71,5±2,8	16,4±2,0	12,1±2,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	III гр.	67,2±2,1	18,9±2,6	13,9±2,5	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IV гр.	68,3±1,9	17,7±2,4	14,0±2,3	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	V гр.	71,1±2,6	16,2±1,9	12,7±2,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VI гр.	66,7±2,4	19,0±2,3	14,3±2,6	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001

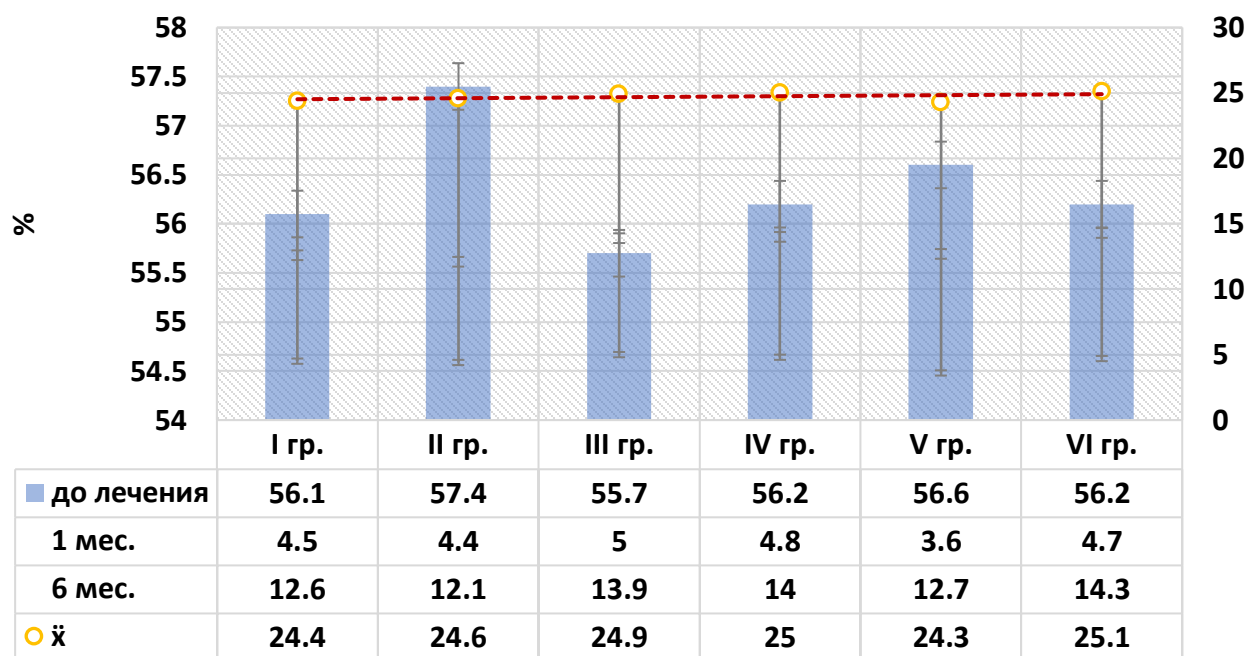


Рисунок 3.35. Динамика бактериального вагиноза (критерии Ньюджента) в процессе терапии

Если до начала лечения в среднем во всех группах наших пациенток наличие лактобактерий определялось лишь у $35,3 \pm 4,2\%$ обследованных и, в большинстве случаев, их количество не превышало 5 в поле зрения, то через 1 месяц после проведенной терапии бактериоскопическое определение морфотипов микрофлоры показало, что среднее количество мазков с нормальным количеством *Lactobacillus spp.* (более 10 в поле зрения) определялось у $88,6 \pm 5,9\%$ пациенток, а через полгода – у $69,5 \pm 4,2\%$. Условно-патогенная микрофлора, была представленная до лечения в основном *Gardnerella vaginalis* ($67,7 \pm 5,1\%$), *Mobiluncus spp.* ($51,3 \pm 4,7\%$) и *Bacteroides spp.* ($49,0 \pm 4,9\%$). Через 1 и 6 месяцев после окончания лечения количество *Gardnerella vaginalis* составило в среднем по группам $7,1 \pm 1,2\%$ и $15,6 \pm 2,4\%$; *Mobiluncus spp.* - $7,0 \pm 1,2\%$ и $16,8 \pm 2,4\%$; *Bacteroides spp.* – $5,4 \pm 1,1\%$ и $13,6 \pm 1,2\%$ соответственно. Корреляционный анализ по Спирмену установил прямую средней силы связь лишь между средним количеством условно-патогенных микроорганизмов на 6 месяцев мониторинга во II и V группах для *Gardnerella*

vaginalis и *Mobiluncus spp.* ($rs=+0,35$; $p<0,05$), где зафиксированы достоверные различия по эффективности терапии (II группа - $4,9\pm0,7\%$ *Gardnerella vaginalis* и $4,4\pm0,7\%$ *Mobiluncus spp.*; V группа - $5,0\pm0,9\%$ *Gardnerella vaginalis* и $4,1\pm0,6\%$ *Mobiluncus spp.*). На полугодовом сроке мониторинга достоверных различий между группами не было выявлено ($p>0,05$). Гифы, бластоспоры и мицелий *Candida spp.* в количестве, превышающем 10 в поле зрения до лечения, определялись у всех женщин исследованных групп. На месячном сроке после окончания терапии средний показатель выявляемости *Candida spp.* в группах составил $10,2\pm2,0\%$, через 6 месяцев - $42,7\pm3,1\%$ (табл. 3.51).

Таблица 3.51. Динамика морфотипов микроорганизмов влагалища у женщин исследуемых групп в процессе терапии (%) ($n=300$)

		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
до лечения	I гр.	25,1±4,4	69,0±6,1	46,9±5,6	52,8±5,1	100,0
	II гр.	26,4±3,7	70,3±5,5	52,8±4,8	46,5±4,4	100,0
	III гр.	23,6±2,9	59,7±5,4	50,3±4,4	53,1±5,2	100,0
	IV гр.	25,2±3,1	66,3±6,7	49,7±5,0	54,3±5,2	100,0
	V гр.	26,1±4,6	64,9±5,9	48,5±4,5	52,0±4,6	100,0
	VI гр.	24,0±3,8	62,6±4,5	51,1±3,9	49,9±4,5	100,0
1 мес. после лечения	I гр.	85,7±5,2	9,1±1,8	6,4±1,2	8,6±1,5	12,6±2,4
	II гр.	89,9±4,8	5,0±0,9	3,9±0,7	4,4±0,7	9,3±1,2
	III гр.	85,3±4,1	7,7±1,4	5,7±1,1	7,7±1,1	10,1±1,8
	IV гр.	86,0±3,4	7,5±1,2	6,2±1,4	8,3±1,4	5,2±1,4
	V гр.	89,2±4,0	4,9±0,7	3,7±0,8	4,1±0,6	10,7±2,0
	VI гр.	86,4±2,9	8,2±1,5	6,5±1,3	8,9±1,6	13,4±2,3
6 мес. после лечения	I гр.	40,1±4,1	48,0±3,4	24,1±3,2	29,7±3,1	52,1±4,4
	II гр.	45,1±4,3	31,1±2,4	22,6±2,4	24,9±2,9	47,5±3,1
	III гр.	45,4±3,7	27,5±2,8	23,9±3,1	26,3±2,7	39,7±3,5
	IV гр.	46,9±3,1	36,9±2,4	23,7±1,9	27,0±2,4	35,1±2,9
	V гр.	53,2±4,0	20,8±2,1	22,3±1,6	25,1±1,8	38,8±3,2
	VI гр.	47,4±2,9	28,4±3,3	25,2±3,3	28,9±3,2	43,0±4,5

Прямая средней силы связь ($rs=+0,30$; $p<0,05$) по корреляционным критериям Спирмена установлена лишь на 1 месяце для IV группы ($5,2\pm1,4\%$), в

которой, кроме комплексной контаминационной и деконтаминационной терапии применялся препарат «Кандинорм®». Через 6 месяцев после окончания терапии различия между группами по количеству пациенток с выявленными *Candida spp.* были недостоверными ($p > 0,05$). До лечения преобладающими аэробными микроорганизмами были грамположительные (55,7%) и грамотрицательные кокки (47,3%). Если через 1 месяц после лечения во всех группах доминировала, как уже было сказано, палочковая лактофлора - $88,6 \pm 5,9\%$, то на полугодовом сроке мониторинга количество *Lactobacillus spp.* снизилось во всех группах в 1,9 раза – в среднем $46,3 \pm 4,2\%$ (наибольшее количество лактобактерий на данном сроке было в V группе - $53,2 \pm 4,0\%$, наименьшее в I - $40,1 \pm 4,1\%$, при этом разница между группами была недостоверна - $p > 0,05$).

Таким образом, по результатам бактериоскопического исследования вагинальных мазков, доказана эффективность контаминационной и деконтаминационной терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом, достоверно не отличающаяся между группами. При этом, если на 1 месяце мониторинга средняя эффективность лечения оставалась достаточно высокой достигая почти 90%, то на 6 месяцах во всех группах в среднем в 45% эффекты от предлагаемой терапии нивелировались и произошла повторная контаминация условно-патогенной и патогенной микрофлорой на фоне снижения количества лактобактерий, то есть возник рецидив заболевания. Необходимо отметить, что не выявлена существенная разница между классической терапией смешанного бактериально-кандидозного дисбиоза и большинством видов иммуномодулирующих и биологически активных препаратов.

Результаты изменений вагинальной флоры методом динамического качественно-количественного анализа (ПЦР-РВ) пациенток с вагинальным

дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом выявило до лечения выраженное снижение клинически значимого содержания лактофлоры (10^4 КОЕ/мл) – в среднем во всех группах 11,3%, и женщин с условным нормоценозом, ассоциированным с *Candida spp.* в сочетании с *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.* и *Dialister spp.* - 9,7%, а обусловленным сочетанием *Mycoplasma spp.* и *Candida spp.* - 13,7%.

Таблица 3.52. Динамика среднеколичественного состава микробиоценоза влагалища у женщин исследуемых групп в процессе терапии (lg; ГЭ/мл) (n=300)

		<i>факультативные анаэробы</i>	<i>облигатные анаэробы</i>	<i>микоплазмы</i>	<i>грибы</i>	<i>вирусы</i>
до лечения	I гр.	7,1±1,4	10,3±3,1	4,3±1,6	13,6±3,1	9,4±2,1
	II гр.	6,8±1,1	9,9±2,5	3,8±1,1	16,0±3,4	8,8±2,0
	III гр.	7,3±1,4	9,7±2,4	4,6±1,4	11,3±2,2	9,6±2,2
	IV гр.	6,5±1,2	12,3±3,7	5,1±1,6	14,1±3,2	9,2±1,9
	V гр.	7,4±1,5	12,9±3,2	4,5±1,5	12,0±2,6	9,4±2,3
	VI гр.	7,0±1,3	9,4±2,5	4,1±1,9	10,9±2,7	9,5±2,0
1 мес. после лечения	I гр.	1,5±0,2	1,4±0,2	2,0±0,4	2,1±0,5	5,6±1,4
	II гр.	1,1±0,2	1,2±0,2	1,9±0,3	1,7±0,3	5,3±1,2
	III гр.	1,3±1,1	1,7±1,1	2,7±1,1	1,9±1,1	5,1±1,8
	IV гр.	1,7±1,4	1,5±1,2	2,2±0,4	1,3±0,4	5,9±1,4
	V гр.	1,2±1,0	1,2±0,7	1,7±0,8	2,1±0,6	4,7±2,0
	VI гр.	1,7±0,9	1,7±1,3	2,5±1,3	2,9±1,6	5,4±1,3
6 мес. после лечения	I гр.	5,1±2,1	6,0±2,4	3,1±1,2	6,7±2,1	7,1±2,4
	II гр.	4,1±2,3	5,1±1,4	2,6±1,4	5,9±1,9	7,5±2,1
	III гр.	4,4±2,7	5,5±1,8	3,7±1,1	6,3±1,7	8,1±2,5
	IV гр.	4,7±2,1	5,9±1,4	3,2±1,9	4,0±1,0	7,4±1,9
	V гр.	3,9±2,0	4,8±1,1	2,3±1,6	5,1±1,2	5,8±1,2
	VI гр.	5,4±2,9	6,4±2,3	3,4±1,3	6,9±2,2	8,0±2,5

Выявленные случаи выраженного дисбиоза, которые были в 71,3% случаев были обусловлены доминированием облигатных анаэробов (в среднем $10,8 \pm 3,1$ ГЭ/мл), через 1 месяц после проведенной терапии снизились в 7,2 раза (до $1,5 \pm 1,1$ ГЭ/мл), а через 6 месяцев количество облигатных анаэробов, хоть и не достигло исходных значений, возросло в 3,7 раз (до $5,6 \pm 1,8$ ГЭ/мл) (табл. 3.52). При умеренном дисбиозе отмечено преобладание факультативных

анаэробов – в среднем по группам количественным методом ПЦР их детектировано $6,0 \pm 1,3$ ГЭ/мл, на месячном сроке их количество уменьшилось в 4,3 раза равномерно во всех группах, независимо от метода лечения, и составило $1,4 \pm 0,5$ ГЭ/мл. На полугодовом сроке также произошел рост количества аэробов в 3,3 раза - $4,6 \pm 2,3$ ГЭ/мл. Количество *Mycoplasma spp.* в группах составлявшее до лечения в среднем $4,3 \pm 1,6$ ГЭ/мл, через 1 месяц после окончания терапии уменьшилось до $2,2 \pm 0,6$ ГЭ/мл (в 2 раза) и возросло через 6 месяцев до $3,0 \pm 1,4$ ГЭ/мл (в 1,4 раза).

Вирусы простого герпеса I и II типов и ВПЧ ВКР составляли достаточную часть вагинального микробиоценоза до начала проводимой терапии – $9,4 \pm 2,1$ ГЭ/мл, на месячном сроке мониторинга их детекция уменьшилась в 1,8 раз ($5,3 \pm 1,6$ ГЭ/мл), что по-видимому обусловлено саногенетическим влиянием комбинированной терапии на вагинальный гомеостаз, и несколько возросло на полугодовом сроке - $7,3 \pm 1,9$ ГЭ/мл.

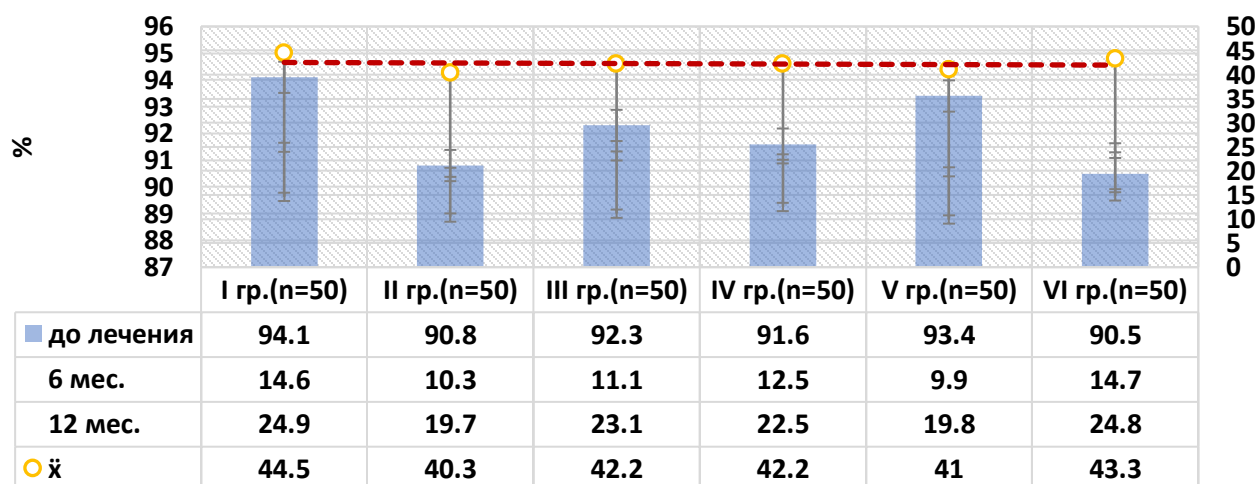


Рисунок 3.36. Изменения умеренных и выраженных вагинальных дисбиозов (ПЦР-PB) в процессе терапии

Таким образом, количество умеренных и выраженных вагинальных дисбиозов обусловленных факультативными и облигатными анаэробами в сочетании с микоплазменной, кандидозной и вирусной инфекцией после

проведения вагинальной санации (деконтаминация и контаминация) через 1 месяц после лечения снизилось в среднем по всем группам с $92,0 \pm 6,4\%$ до $12,2 \pm 3,2\%$ (в 7,5 раз), а через 6 месяцев повысилось в 2 раза до $22,5 \pm 3,9\%$ ($p > 0,05$) (рис. 3.36).

Результаты тестирования ПЦР-системы, работающей в режиме «реального времени» - «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» для определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) показали следующие результаты (табл. 3.53).

Таблица 3.53. Динамика состава микробиоценоза влагалища у женщин исследуемых групп в процессе терапии («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») (lg; ГЭ/мл) (n=300)

		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Bacteria</i>
до лечения	I гр.	4,4±1,2	4,6±2,9	5,5±3,6	6,6±2,1
	II гр.	3,9±1,4	4,9±2,4	4,8±2,1	6,9±1,4
	III гр.	4,3±1,6	5,1±3,1	4,6±2,4	7,3±2,2
	IV гр.	4,7±1,4	5,3±3,7	5,1±2,6	7,1±2,2
	V гр.	5,2±2,0	4,9±3,2	4,5±3,1	7,0±1,6
	VI гр.	4,5±1,9	5,8±2,5	4,1±2,9	6,9±1,7
1 мес. после лечения	I гр.	10,5±2,2	1,5±0,2	2,0±0,4	3,1±0,7
	II гр.	11,1±3,0	1,1±0,2	1,2±0,2	2,4±0,3
	III гр.	11,3±2,1	1,7±0,3	1,7±0,3	2,9±1,1
	IV гр.	10,7±1,9	1,5±0,5	2,2±0,4	1,5±0,4
	V гр.	12,2±2,0	1,2±0,3	1,7±0,5	2,1±0,6
	VI гр.	11,7±1,5	1,7±0,5	2,1±0,3	2,8±1,2
6 мес. после лечения	I гр.	6,4±2,1	3,0±1,4	3,1±1,2	4,7±1,4
	II гр.	8,1±2,3	2,5±1,2	3,6±1,4	4,9±1,9
	III гр.	5,9±2,7	3,5±1,8	2,7±1,1	4,3±1,7
	IV гр.	5,7±2,1	4,1±1,4	3,2±1,9	3,8±1,0
	V гр.	7,9±2,0	2,8±1,1	2,6±1,6	4,1±1,2
	VI гр.	7,2±2,9	3,4±2,3	3,4±1,3	4,9±2,2

На основании полученных значений, с целью интерпретации результатов данного исследования, были рассчитаны коэффициенты соотношений (КС1, КС2 и КС3): $КС1 = \lg [\text{ДНК Lac}] / \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}]$ (отражает соотношение концентраций *Lactobacillus spp.* (Lac) и анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (Gv+Av)); $КС2 = \lg [\text{ДНК Bac}] / \lg [\text{ДНК Lac}]$ (отражает соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и *Lactobacillus spp.* (Lac)); $КС3 = \lg [\text{ДНК Bac}] / \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}]$ (отражает соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и анаэробных микроорганизмов (Gv+Av)).

Таблица 3.54. Динамика коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов у женщин исследуемых групп в процессе терапии («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») (n=300)

		КС1	КС2	КС3
до лечения	I гр.	0,4	1,5	0,65
	II гр.	0,4	1,8	0,7
	III гр.	0,4	1,7	1,3
	IV гр.	0,5	1,5	0,7
	V гр.	0,55	1,3	0,7
	VI гр.	0,45	1,5	0,7
1 мес. после лечения	I гр.	3,0	0,3	0,9
	II гр.	4,8	0,2	1,0
	III гр.	3,3	0,3	0,85
	IV гр.	2,9	0,1	0,4
	V гр.	4,2	0,2	0,7
	VI гр.	3,1	0,2	0,7
6 мес. после лечения	I гр.	1,0	0,7	0,8
	II гр.	1,0	0,6	0,8
	III гр.	0,95	0,7	0,7
	IV гр.	0,8	0,7	0,5
	V гр.	1,5	0,5	0,8
	VI гр.	1,1	0,7	0,7

КС1 до начала лечения в среднем во всех группах был 0,45 (КС1<0,5 - соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют бактериальному вагинозу); КС2 – 1,55, а КС3 – 0,8 (КС2>1, КС3>2 и любое

значение КС1 - соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют дисбиозу неуточненной этиологии) при общем количестве ДНК бактерий более 10^6 ГЭ/мл. То есть вычисленные коэффициенты свидетельствуют о наличии смешанного вагинального дисбиоза с выраженным снижением лактофлоры и преобладанием анаэробной микрофлоры. Достоверной разницы между группами до начала терапии не было выявлено ($p>0,05$) (табл. 3.54).

Через 1 месяц после проведенной терапии в группах КС1 в среднем был равен 3,55 (2,9-4,8) (КС1>1 – бактериальный вагиноз не установлен), КС2 – 0,2 (0,1-,03) (нормальное количество лактобактерий на фоне снижения условно-патогенной микрофлоры), КС3 – 0,8 (0,4-1,0) (преобладание анаэробных микроорганизмов над другой условно-патогенной микрофлорой). Через 6 месяцев после окончания терапии среднее КС1 в группах снизилось, но практически во всех группах (кроме III и IV) не вышло за пределы нормальных значений (КС1>1) и составляло 1,1 (0,8-1,5), КС2 увеличился в 3 раза – 0,65, но не вышел за пределы нормы и КС3 составил в среднем 0,7.

Таким образом, результаты тестирования ПЦР-РВ системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» по чувствительности и специфичности показали результаты, сопоставимы с ПЦР-системой «Фемофлор® 16». При этом расчет трех коэффициентов соотношений удобен в клинической практике для постановки правильного диагноза, назначения адекватного лечения и контроля его эффективности, также экономически более выгоден. В данном случае расчет коэффициентов показал, что предлагаемая терапия на месячном сроке мониторинга была эффективной во всех группах (достоверной разницы между группами не было выявлено ($p>0,05$)), при наблюдении в течение 6 месяцев выявлено достоверное ($p<0,05$) ухудшение

микробиологической картины за счет роста, в основном, анаэробной микрофлоры и снижения количества лактобактерий.

При анализе терапевтической динамики в отношении грибов рода *Candida* выявлено, что на месячном сроке мониторинга *Candida albicans* (самостоятельно и в ассоциациях) продолжала выявляться в клинических концентрациях у 8,3% (25/300) пациенток, то есть уменьшилась в 8,8 раза, а через 6 месяцев таких женщин стало 20,7% (62/300) – увеличилось в 2,5 раза, причем чаще всего эти грибы выявлялись у пациенток с одновременно детектированными ассоциациями условно-патогенных аэробных или анаэробных микроорганизмов (табл. 3.55). *C. glabrata* и *C. parapsilosis* на этом сроке выявлены лишь у 2,0% (6/300) пациенток, остальные виды грибов также не имели клинического значения при годичном наблюдении.

Таблица 3.55. Динамика изменения количества грибов рода *Candida spp.* у женщин исследуемых групп в процессе терапии (n/%) (n=300)

		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>
до лечения	I гр.	37/74,0%	13/26,0%	4/8,0%	6/12,0%	1/2,0%	1/2,0%
	II гр.	39/78,0%	10/20,0%	3/6,0%	8/16,0%	1/2,0%	1/2,0%
	III гр.	34/68,0%	9/18,0%	3/6,0%	5/10,0%	2/4,0%	0/0,0%
	IV гр.	38/76,0%	13/26,0%	4/8,0%	7/14,0%	1/2,0%	0/0,0%
	V гр.	35/70,0%	11/22,0%	3/6,0%	6/12,0%	2/4,0%	1/2,0%
	VI гр.	36/72,0%	10/20,0%	2/4,0%	5/10,0%	1/2,0%	1/2,0%
1 мес. после лечения	I гр.	4/8,0%	1/2,0%	1/2,0%	2/4,0%	0/0,0%	0/0,0%
	II гр.	4/8,0%	0/0,0%	0/0,0%	1/2,0%	0/0,0%	0/0,0%
	III гр.	6/12,0%	0/0,0%	1/2,0%	0/0,0%	1/2,0%	0/0,0%
	IV гр.	2/4,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	V гр.	4/8,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	VI гр.	5/10,0%	2/4,0%	1/2,0%	1/2,0%	1/2,0%	0/0,0%
6 мес. после лечения	I гр.	11/22,0%	2/4,0%	1/2,0%	2/4,0%	0/0,0%	0/0,0%
	II гр.	9/18,0%	0/0,0%	1/2,0%	1/2,0%	0/0,0%	0/0,0%
	III гр.	12/24,0%	2/4,0%	1/2,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	IV гр.	8/16,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	V гр.	10/20,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	VI гр.	12/24,0%	2/4,0%	1/2,0%	1/2,0%	1/2,0%	0/0,0%

Корреляционный анализ Спирмена не установил достоверной разницы между группами ($p>0,05$). Это свидетельствует, с одной стороны, о правильном выборе фунгицидных препаратов, с другой о нивелировании их эффектов в долгосрочной перспективе из-за вновь возникающих нарушений вагинального гомеостаза, что способствует рецидивам данной инфекции с потенцированием ее другой условно-патогенной микрофлорой.

Таблица 3.56. Динамика изменения типов лактобактерий у женщин исследуемых групп в процессе терапии (n/%) (n=300)

типы лактобактерий		«конкурентные»			«слабоконкурирующие»		
		<i>L. jensenii</i>	<i>L. crispatus</i>	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. iners</i>	<i>L. vaginalis</i>	<i>L. reuteri</i>
до лечения	I гр.	2/4,0%	1/2,0%	1/2,0%	6/12,0%	3/6,0%	1/2,0%
	II гр.	3/6,0%	1/2,0%	0/0,0%	4/8,0%	2/4,0%	1/2,0%
	III гр.	1/2,0%	4/8,0%	0/0,0%	7/14,0%	3/6,0%	2/4,0%
	IV гр.	3/6,0%	3/6,0%	1/2,0%	5/10,0%	4/8,0%	1/2,0%
	V гр.	2/4,0%	2/4,0%	1/2,0%	4/8,0%	1/2,0%	1/2,0%
	VI гр.	1/2,0%	3/6,0%	1/2,0%	3/6,0%	3/6,0%	3/6,0%
1 мес. после лечения	I гр.	8/16,0%	9/18,0%	47/94,0%	2/4,0%	0/0,0%	0/0,0%
	II гр.	12/24,0%	8/16,0%	49/98,0%	3/6,0%	0/0,0%	1/2,0%
	III гр.	10/20,0%	11/22,0%	46/92,0%	2/4,0%	1/2,0%	1/2,0%
	IV гр.	12/24,0%	8/16,0%	46/92,0%	2/4,0%	0/0,0%	0/0,0%
	V гр.	11/22,0%	6/12,0%	48/96,0%	1/2,0%	0/0,0%	0/0,0%
	VI гр.	9/18,0%	10/20,0%	45/90,0%	2/4,0%	1/2,0%	1/2,0%
6 мес. после лечения	I гр.	5/10,0%	4/8,0%	34/68,0%	4/8,0%	2/4,0%	1/2,0%
	II гр.	8/16,0%	4/8,0%	41/82,0%	3/6,0%	2/4,0%	1/2,0%
	III гр.	5/10,0%	6/12,0%	36/72,0%	5/10,0%	1/2,0%	0/0,0%
	IV гр.	6/12,0%	4/8,0%	38/76,0%	2/4,0%	0/0,0%	1/2,0%
	V гр.	9/18,0%	5/10,0%	43/86,0%	2/4,0%	0/0,0%	0/0,0%
	VI гр.	5/10,0%	5/10,0%	35/70,0%	1/2,0%	1/2,0%	2/4,0%

При динамической видовой идентификации лактобактерий по «конкурентным» и «слабоконкурирующим» штаммам в группах женщин, больных вагинальным дисбиозом в сочетании с хроническим генитальным

кандидозом, выявлено, что через 1 месяц после проведения деконтаминационной и контаминационной терапии повысилось число «конкурентных» штаммов в среднем до 93,6% (в основном за счет *L. rhamnosus*), через 6 месяцев их количество уменьшилось до 75,6%, то есть произошла смена доминирующего типа лактобактерий (табл. 3.56). По-видимому, смена доминирующей лактофлоры, кроме деконтаминационного эффекта антибактериальных и антимикотических препаратов, в первую очередь обусловлена тем, что в качестве контаминационной терапии использовали пробиотик, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus* (1×10^8 КОЕ в 1 капсуле). Преобладающий штамм среди «слабоконкурирующих» лактобактерий - *L. iners* до лечения составлял 9,7%, через 1 месяц его количество уменьшилось до 4,0% (в 2,4 раза), а через 6 месяцев возросло до 5,6%. Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в группах до лечения составляло 0,9, через 1 месяц 23,4, через полгода 13,5.

Таким образом, при комплексном анализе микробиологической эффективности у пациенток с бактериально-кандидозным вагинальным дисбиозом определено, что на месячном сроке мониторинга она в среднем составила $89,3 \pm 5,2\%$ (по критериям общей микробной обсемененности $91,6 \pm 6,1\%$; критериям Hay/Ison – $93,3 \pm 4,7\%$, Ньюджента – $92,0 \pm 3,9\%$; изменениям лактобациллярной микрофлоры – $83,0 \pm 2,4\%$; нивелированию грибов рода *Candida* – $89,2 \pm 4,4\%$; нормализации микрофлоры при умеренных и выраженных вагинальных дисбиозах (ПЦР-РВ) – $86,7 \pm 3,9\%$). На шестимесячном сроке мониторинга клиническая эффективность комплексной терапии снизилась и составила в среднем $57,5 \pm 9,2\%$, то есть в среднем у 42,5% пациенток возникали рецидивы заболевания (что сопоставимо с полученными клиническими данными). Подавляющее количество микробиологических исследований, несмотря на разные схемы лечения, не выявило достоверной

разницы (критерии Фишера, корреляционный анализ Спирмена) в микробиологической эффективности между исследуемыми группами пациенток (разброс, как и в клинической эффективности не превышал $5,1 \pm 1,9\%$).

Факт повторных рецидивов заболевания определил необходимость поиска новых воздействий поддержания полученного терапевтического эффекта, а следовательно, обосновал целесообразность, кроме традиционной терапии, оценить некоторые эффекты комбинированных оральных контрацептивов, направленные на поддержание гомеостаза влагалища.

3.3.3. Сравнительная иммунологическая и цитобиохимическая эффективность терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом

3.3.3.1. Оксидативный статус вагинальной жидкости в процессе терапии

Анализ окислительных процессов во влагалище, проводившийся через 1 и 6 месяцев после окончания терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом, выявил, что интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидорадикалов (LOO-) на месячном сроке уменьшилась в среднем во всех группах в 3,3 раза (с $4,9 \pm 1,3$ до $1,5 \pm 0,6$) ($p < 0,05$), супероксидрадикалов (O_2^-) в 7,5 раз (с $3,0 \pm 0,8$ до $0,4 \pm 0,2$), оксида азота (NO) в 1,9 раз (с $5,05 \pm 1,1$ до $2,6 \pm 0,7$), то есть все параметры достигли практически уровня контроля (табл. 3.57). Через 6 месяцев после окончания терапии, на фоне появившихся в группах рецидивов заболевания, также было выявлено ухудшение, хоть и не достигшее исходного уровня, окислительных процессов во влагалище: интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидорадикалов (LOO-) возросла в среднем во всех группах в 2 раза (с $1,5 \pm 0,6$ до $3,0 \pm 1,1$), супероксидрадикалов (O_2^-) в 3 раза (с $0,4 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,4$), оксида азота (NO) в 1,5 раза (с $2,6 \pm 0,7$ до $3,8 \pm 1,1$) ($p < 0,05$).

Таблица 3.57. Содержание свободного оксида азота, реактивных форм кислорода и липидов в слизистой влагалища ($M \pm m$) ($n=300$)

		оксид азота (NO)	супероксидрадикалы (O ₂ -)	пероксидрадикалы (LOO-)
до лечения	I гр.	5,1±1,4	3,0±1,1	4,9±1,2
	II гр.	5,4±0,7	3,3±0,8	5,1±0,8
	III гр.	4,6±0,9	3,1±1,4	5,3±1,4
	IV гр.	5,2±1,1	3,3±0,7	4,7±1,0
	V гр.	5,1±1,2	2,9±0,9	4,5±1,5
	VI гр.	4,9±1,1	2,6±0,5	5,1±0,9
1 мес. после лечения	I гр.	2,7±1,2	0,7±0,2	1,4±0,2
	II гр.	1,9±0,8	0,3±0,1	1,9±0,7
	III гр.	3,3±1,1	0,5±0,2	1,7±1,1
	IV гр.	3,0±0,4	0,5±0,2	1,2±0,4
	V гр.	2,2±1,0	0,3±0,1	1,7±0,8
	VI гр.	2,4±0,9	0,2±0,1	1,5±0,3
6 мес. после лечения	I гр.	4,1±1,1	1,0±0,4	3,1±1,2
	II гр.	4,1±1,3	1,1±0,4	2,6±1,4
	III гр.	3,6±1,1	1,5±0,8	3,0±1,1
	IV гр.	3,9±1,2	1,3±0,4	3,7±0,9
	V гр.	3,2±1,0	0,8±0,2	2,3±0,6
	VI гр.	4,0±1,3	1,4±0,3	3,2±0,3

Полученные результаты локальных оксидативных реакций организма показали, что контаминационная и деконтаминационная терапия способствует временному восстановлению ее локальных дефектных потенций за счет нивелирования воздействия условно-патогенной и патогенной микрофлоры на слизистую влагалища, которая, в большинстве случаев, нивелируется уже на полугодовом сроке после лечения. При этом отсутствует достоверная разница на всех сроках мониторинга между группами, получавшими традиционное лечение и группами, дополнительно получавшими иммуномодулирующую и другие виды дополнительной терапии.

3.3.3.2. Активность мурамидазы и иммуноглобулинов вагинального секрета в процессе терапии

Через 1 месяц после окончания терапии пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом, активность мурамидазы (лизоцима) вагинальной жидкости во всех группах практически достигла значений контроля ($0,72 \pm 0,031$ мкг/л) – повысилась в 3 раза с $0,21 \pm 0,07$ до $0,63 \pm 0,04$ мкг/л ($p < 0,05$) (табл. 3.58). Через 6 месяцев после окончания лечения во всех группах выявлено снижение показателей мурамидазы вагинального секрета до $0,32 \pm 0,03$ мкг/л (в 2 раза), что, скорее всего связано со снижением числа кислотообразующих лактобактерий, зафиксированное на данном сроке мониторинга и расход фермента на подавление бактериальной микрофлоры, увеличившейся на этом этапе.

Таблица 3.58. Активность мурамидазы (лизоцима) вагинального секрета в группах ($M \pm m$; P) ($n=300$)

		лизоцим вагинальной жидкости (мкг/л)	p, критерий Фишера
до лечения	I гр.	$0,21 \pm 0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	II гр.	$0,18 \pm 0,04$	Pi-1; 0,001; Pi-6 < 0,001
	III гр.	$0,26 \pm 0,09$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	IV гр.	$0,22 \pm 0,11$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	V гр.	$0,19 \pm 0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	VI гр.	$0,21 \pm 0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
1 мес. после лечения	I гр.	$0,68 \pm 0,07$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	II гр.	$0,74 \pm 0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	III гр.	$0,56 \pm 0,06$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	IV гр.	$0,62 \pm 0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	V гр.	$0,59 \pm 0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	VI гр.	$0,61 \pm 0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
6 мес. после лечения	I гр.	$0,32 \pm 0,03$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	II гр.	$0,28 \pm 0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	III гр.	$0,36 \pm 0,02$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	IV гр.	$0,34 \pm 0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	V гр.	$0,29 \pm 0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001
	VI гр.	$0,31 \pm 0,03$	Pi-1 0,001; Pi-6 < 0,001

До проведения лечения пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом на фоне хронического генитального кандидоза достоверное ($p<0,05$) снижение концентрации в вагинальном секрете определено только для секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (в среднем для всех групп $0,048\pm0,04$ мг/л (в контрольной группе - $0,16\pm0,05$)) (табл. 3.59).

Таблица 3.59. Динамика уровня sIgA в вагинальном секрете ($M\pm m$; P) ($n=300$)

		sIgA (мг/л)	p, критерий Фишера
до лечения	I гр.	$0,041\pm0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	II гр.	$0,038\pm0,04$	Pi-1; 0,001; Pi-6<0,001
	III гр.	$0,056\pm0,09$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	IV гр.	$0,052\pm0,07$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	V гр.	$0,049\pm0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	VI гр.	$0,042\pm0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
1 мес. после лечения	I гр.	$0,22\pm0,06$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	II гр.	$0,24\pm0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	III гр.	$0,26\pm0,06$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	IV гр.	$0,31\pm0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	V гр.	$0,29\pm0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	VI гр.	$0,21\pm0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
6 мес. после лечения	I гр.	$0,092\pm0,03$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	II гр.	$0,11\pm0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	III гр.	$0,14\pm0,02$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	IV гр.	$0,12\pm0,05$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	V гр.	$0,10\pm0,04$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001
	VI гр.	$0,090\pm0,02$	Pi-1 0,001; Pi-6<0,001

Через 1 месяц после проведенной терапии во всех контролируемых группах зарегистрировано повышение концентрации данного класса иммуноглобулинов (в среднем в 5,2 раза – до $0,25\pm0,04$ мг/л). Через 6 месяцев после окончания лечения концентрация sIgA хоть и не достигла изначальных значений, но снизилась в 2,3 раза и составила в среднем $0,11\pm0,03$ мг/л. Корреляционный анализ Спирмена показал отрицательную зависимость ($r=-0,12$, слабая сила связи, $p>0,05$) показателей активности лизоцима и

концентрации sIgA во влагалищном секрете между группами на всех сроках мониторинга.

3.3.3.3. Цитокиновая активность вагинального секрета в процессе терапии

На 4 дня после окончания терапии во всех группах пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом зафиксировано повышение концентрация IL-1 β (увеличение в 5,8 раз с 14,3 $\pm$ 4,2 до 82,4 $\pm$ 5,4 пг/мл) ($p<0,01$), превысив значения контроля в 2 раза ($p<0,05$) (табл. 3.60). При этом наибольшее увеличение зарегистрировано в III (иммуномодулирующий препарат, содержащий аминодигидрофталазиндиона натрия) и V (иммуномодулирующий препарат, содержащий рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$) группах - 134,2 $\pm$ 9,6 (рост в 8,9 раз от исходного) и 173,8 $\pm$ 9,9 пкг/мл (рост в 12,0 раз от исходного) соответственно. На месячном сроке мониторинга в большинстве групп концентрация IL-1 β снизилась, при этом не достигнув исходных значений и параметров контроля (в среднем 29,6 $\pm$ 4,2 пкг/мл), при этом достоверность различий ($p<0,05$) между исходными данными сохранялась также лишь для III (41,8 $\pm$ 4,6 пг/мл) и V группах (46,3 $\pm$ 5,1 пг/мл). У пациенток III группы это можно объяснить способностью аминодигидрофталазиндиона натрия избирательно воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток, прежде всего, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, а также стимуляцией синтеза эндогенных интерферона- α и - γ , а в V группе само локальное воздействие экзогенного рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$, воздействие которого в основном направлено на Т-лимфоциты хелперы и эффекторы, способствует ускоренному созреванию антигенспецифических лимфоцитов с активацией макрофагов и дендритных клеток, что способствует повышению синтеза IL-1 β . Следует отметить, что какой-либо достоверной динамики концентрации данного цитокина вагинальном секрете в ходе мониторинга в

группе пациенток, получавших деконтаминационную и контаминационную терапия не было зарегистрировано.

Таблица 3.60. Динамика концентрации цитокинов в вагинальном секрете (M±m; P) (pg/ml; n=300)

		IL-1β	IL-2	IL-6	TNFα	IFNγ	IL-4	IL-10
Контроль (n=30)		39,7±5,4	26,1±4,9	81,6±9,8	22,8±6,4	82,5±4,0	26,3±3,8	95,1±14,1
до лечения	I гр.	12,9±4,6	32,1±3,9	** 139,1±9,4	* 58,1±8,1	* 29,8±3,2	* 19,4±3,0	** 39,2±11,3
	II гр.	14,3±4,3	28,6±3,1	** 112,3±6,2	* 51,4±6,2	* 35,2±2,9	* 17,1±2,6	** 34,6±10,1
	III гр.	15,1±3,9	30,8±3,5	* 99,1±5,8	* 49,8±6,4	* 32,4±2,6	* 15,8±1,9	** 30,8±9,4
	IV гр.	13,7±3,5	31,4±4,1	*** 124,1±8,6	* 44,6±5,5	* 30,7±2,2	* 16,5±2,2	* 29,9±8,6
	V гр.	14,5±4,4	33,5±3,2	** 116,8±6,6	* 51,2±4,8	* 28,8±3,1	* 17,3±2,5	** 36,2±9,7
	VI гр.	15,0±4,2	30,7±3,3	** 121,3±9,0	* 52,3±5,1	* 34,5±3,4	* 17,6±2,8	** 32,7±8,8
4й день после лечения	I гр.	48,8±4,1 *	24,4±5,4	89,1±4,3	28,5±4,9 *	71,3±4,2 *	26,8±3,1 *	123,6±7,1 *
	II гр.	42,3±4,4 *	29,2±2,5	76,5±5,1	30,7±5,4 *	78,5±4,3 *	37,6±3,7 *	131,4±7,6 *
	III гр.	** 134,2±9,6 **	* 121,5±9,6 *	92,0±4,5	22,3±4,7 *	* 104,2±8,1 *	* 30,5±4,3 *	* 163,5±9,3 **
	IV гр.	51,5±3,7 *	23,4±3,3	80,7±5,2	35,1±5,5 *	86,2±4,5 *	28,4±2,9 *	99,2±6,5 *
	V гр.	** 173,8±9,9 **	* 96,6±6,4 *	** 39,1±9,6 **	21,7±3,4 *	** 294,1±21,9 **	* 45,5±3,4 *	* 201,4±9,8 **
	VI гр.	43,5±3,4 *	25,1±3,1	84,3±4,4	31,2±5,6 *	91,6±5,2 *	32,2±2,7 *	112,7±5,4 *
1 мес. после лечения	I гр.	20,2±2,5	36,2±2,2	101,3±8,1	43,1±6,2	41,2±4,6	20,7±2,9	53,4±4,2
	II гр.	28,5±3,2	31,5±2,6	96,8±6,4	38,4±3,1	50,4±7,0	23,9±4,4	76,1±6,5
	III гр.	41,8±4,6 *	33,8±2,3	102,6±5,2	31,9±2,6	66,2±5,5 *	19,7±2,6	59,3±5,8
	IV гр.	18,1±3,4	41,4±3,4	108,4±5,5	42,1±3,8	40,6±4,2	19,9±3,4	47,7±5,1
	V гр.	46,3±5,1 *	35,2±3,0	85,2±7,8	28,5±2,4	91,9±5,4 *	24,2±3,1	84,9±6,4 *
	VI гр.	22,4±3,8	39,2±2,5	98,3±5,4	39,3±4,1	52,2±4,2	20,9±2,6	48,9±4,3

«*» обозначает достоверность различий $p < 0,05$; «**» достоверность различий $p < 0,01$; «*», проставленный над параметром – достоверность различий между данным параметром и контролем, соответственно под параметром – между данными до и после терапии

Концентрация провоспалительного цитокина IL-2 у женщин больных вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом до лечения имела небольшую недостоверную ($p>0,05$) тенденцию к повышению и под воздействием комплексной деконтаминационной и контаминационной терапии практически не изменилась, при этом в III группе под влиянием аминодигидрофталазиндиона натрия его синтез, детектированный на 4е сутки после окончания терапии, возрос в 4 раза (с $30,8\pm3,5$ до $121,5\pm9,6$ пг/мл) ($p<0,05$), а под воздействием рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$ (V группа) – в 3 раза (с $33,5\pm3,2$ до $96,6\pm6,4$ пг/мл) ($p<0,05$), по-видимому это обусловлено активацией Т-клеточного звена локальной иммунной защиты данными препаратами. На месячном сроке мониторинга во всех группах концентрация IL-2 вернулась практически к исходным значениям (табл. 3.73).

Концентрация IFN γ в вагинальном секрете у пациенток со смешанными формами дисбиозов и кандидозом, которая до лечения в 2,6 раза была ниже, чем в контрольной группе, на фоне проведенного лечения выросла в среднем по группам в 3,8 раза (с $31,9\pm2,7$ до $121,0\pm10,2$ пг/мл), но при этом достоверные ($p<0,01$) данные получены лишь для V группы – десятикратный рост IFN γ (с $28,8\pm3,1$ до $294,1\pm21,9$ пг/мл). Но к месячному сроку практически у всех пациенток параметры пришли к исходному уровню. Концентрация TNF α в вагинальном секрете у наших пациенток до лечения была достоверно выше, чем в группе контроля (в среднем $51,2\pm4,2$ против $22,8\pm6,4$ пг/мл) ($p<0,05$). Динамика концентрации данного цитокина показывает его снижение через 4 дня после окончания терапии (в 1,8 раза), практически достигшее значений контроля во всех группах (в среднем $28,2\pm4,8$ пг/мл), а к месячному сроку мониторинга во всех группах, вне зависимости от проведенной дополнительной терапии зарегистрировано некоторое повышение концентрации TNF α (в среднем $37,2\pm2,8$ пг/мл), впрочем не достигшее исходных значений ($p>0,05$).

Регуляторный полифункциональный цитокин - IL-6 статистически значимо увеличенный во всех группах пациенток со смешанным дисбиозом и хроническим кандидозом по сравнению с контролем ($118,8 \pm 6,4$ против $81,6 \pm 9,8$ пкг/мл; $p < 0,01$), через 4 дня после окончания лечения снизился практически до контрольных значений в большинстве групп (разница была недостоверна - $p > 0,05$), при этом в V группе (воздействие на локальный иммунитет $\text{rIFN}\alpha 2\beta$) концентрация IL-6 достоверно ($p < 0,01$) снизилась как по сравнению с исходными значениями (в 3 раза), так и по сравнению со значениями контроля (в 2 раза), что, скорее всего, объясняется активацией макрофагальных иммунных реакций и сменой направленности воздействий этого регуляторного цитокина. Через 1 месяц после окончания лечения значения IL-6 почти во всех группах также были ниже исходных, но эта разница не была достоверной ($p > 0,05$). На фоне увеличенной концентрации IL-6 у наших больных наблюдалось статистически значимое снижение другого регуляторного цитокина IL-10 - $33,9 \pm 8,3$ против $95,1 \pm 14,1$ пкг/мл в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом противовоспалительный индекс вагинального секрета (соотношение IL6/IL10) составил в группах 3,4 у.е. (в группе контроля - 0,9 у.е.). На четырехдневном сроке мониторинга после проведенного лечения концентрация IL-10 в группах в среднем составила $138,6 \pm 7,2$ пкг/мл, и ПВИ, соответственно, снизился до 0,2 у.е. (при этом если в V группе он был 0,2 у.е. ($p < 0,01$), то в I и IV группах - 0,7, II и III группе - 0,6, IV – 0,8 у.е. (табл. 3.73). Через месяц после окончания терапии средний ПВИ по группам составил 1,6 у.е. (наиболее низким он зарегистрирован в V – 1,0 и во II группах – 1,3 у.е., наиболее высоким в IV – 2,3 и VI группах – 2,0 у.е.), достоверная ($p < 0,05$) разница в цифрах ПВИ отмечена лишь для V группы.

Таким образом, применение в комплексной деконтаминационной и контаминационной терапии женщин с вагинальными дисбиозами,

сочетающимися с хроническим генитальным кандидозом наряду с иммуномодулирующей и антиоксидантной индуцировало временное фазное повышение провоспалительных цитокинов вагинального секрета с последующим (к месячному сроку мониторинга) снижением их концентраций до контрольных значений и ниже.

3.4. Оценка эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии у пациенток с рецидивами смешанных бактериально-кандидозных дисбиозов

Следующим этапом исследования являлась оценка влияния КОК на состояние вагинального микробиоценоза. Большинство пациенток репродуктивного возраста (n=134) со смешанным бактериально-кандидозным вагинальным дисбиозом и рецидивами после проведенной деконтаминационной и контаминационной терапией (согласно клиническим рекомендациям: клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней + метронидазол 500 мг + миконазол 200 мг интравагинально по 1 суппозиторию в течение 7 дней) имела необходимость контрацепции. Им, после исключения противопоказаний, были назначены комбинированные гормональные контрацептивы с различным эстрогенным и гестагенным компонентами. В зависимости от состава КОК пациентки были разделены на три группы: VII группа (n=45) - четырехфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом; VIII группа (n=45) - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг и диеногестом 2 мг; IX группа (n=44) - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг. Пациентки, отказавшиеся от гормональной контрацепции, были выделены в X группу (n=98). Определенное количество пациенток (n=68) отказалось от дальнейшего участия в исследовании. Наблюдение за обследуемым контингентом велось в течение 1 года - оценивалось количество клинических рецидивов, состояние локального иммунитета и вагинального микробиоценоза (6 и 12 месяцев).

3.4.1. Клиническая эффективность

При исследовании динамики клинической картины у больных с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом (табл. 3.61; рис. 3.36), выявлено, что через 6 месяцев на фоне комбинированной

оральной контрацепции после окончания базовой терапии у женщин VII группы (четырёхфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом) отсутствие клинической симптоматики смешанного бактериально-кандидозного вульвовагинита зарегистрировано у 93,3% (42/45) пациенток. Жалобы на зуд, жжение в области наружных половых органов сохранялись у 1/45 (2,2%) пациенток, на диспареунию у 2/45 (4,4%), патологические бели беспокоили 3/45 (6,7%). В VIII группе (монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг и диеногестом 2 мг) через полгода субъективная симптоматика смешанного вульвовагинита была отмечена у 7/45 (15,5%) женщин. При этом зуд и жжение испытывали 3/45 (6,7%) пациенток, диспареунию – 5/45 (11,1%), дизурические расстройства – 2/45 (4,4%), а патологические бели с неприятным запахом 6/45 (13,3%) женщин. В IX группе (монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг) на данном сроке мониторинга отмечена схожая клиническая картина: отсутствие субъективных клинических симптомов выявлено у 39/44 (86,6%) пациенток. В X группе (отсутствие комбинированной оральной контрацепции) ситуация с субъективной симптоматикой была несколько иная: отсутствие жалоб отмечали 76/98 (77,6%) женщин. Зуд и жжение в области наружных половых органов испытывали 11/98 (11,2%) пациенток, диспареунию – 13/98 (13,3%), дизурические расстройства – 9/98 (9,2%), а патологические бели с неприятным запахом - 19/98 (19,4%) женщин. Через 12 месяцев после окончания терапии в группах клиническая ситуация несколько изменилась в сторону повышения количества рецидивов (табл. 3.61; рис. 3.32). В VII группе количество женщин с отсутствием каких-либо специфических жалоб возросло на одного человека - 43/45 (95,6%) женщин. Остальные две пациентки предъявляли жалобы на выделения из половых путей в повышенном количестве «творожистого» характера, зуд в области половых органов и дискомфорт при половом акте.

Таблица 3.61. Динамика жалоб пациенток исследуемых групп в процессе мониторинга (на фоне применения КОК и без них) (n=232)

		жалобы							
		зуд, жжение		дизурические расстройства		диспареуния		патологические бели	
		п	%	п	%	п	%	п	%
до лечения	VII гр.	28	62,2	24	54,3	26	57,8	41	91,1
	VIII гр.	23	51,1	21	46,7	28	62,2	42	93,3
	IX гр.	30	66,7	25	55,5	26	57,8	38	84,4
	X гр.	57	58,2	51	52,0	60	61,2	89	90,8
6 мес. после лечения	VII гр.	1	2,2	0	0,0	2	4,4	3	6,7
	VIII гр.	3	6,7	2	4,4	5	11,1	6	13,3
	IX гр.	3	6,7	0	0,0	5	11,1	6	13,3
	X гр.	11	11,2	9	9,2	13	13,3	19	19,4
12 мес. после лечения	VII гр.	2	4,4	1	2,2	2	4,4	2	4,4
	VIII гр.	6	13,3	4	8,9	7	15,5	6	13,3
	IX гр.	5	11,1	4	8,9	5	11,1	7	15,5
	X гр.	29	29,6	23	23,5	31	31,6	36	36,7

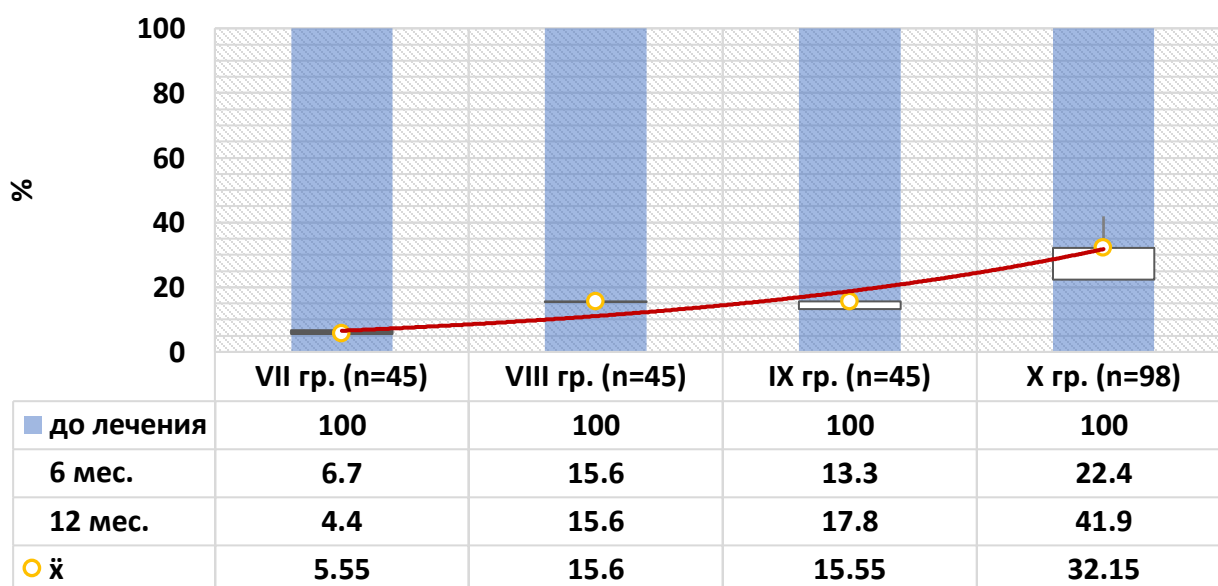


Рисунок 3.37. Динамика субъективных признаков вульвовагинита у женщин исследуемых групп в процессе терапии (на фоне применения КОК и без них)

Во VIII и IX группах зарегистрированное отсутствие субъективных признаков неспецифического вульвовагинита отмечено, соответственно у 38/45 (84,4%) и 37/45 (82,2%) женщин. В X группе зарегистрировано наибольшее

количество рецидивов – отсутствие жалоб наблюдалось у 57/98 (58,1%) пациенток.

Таким образом, при анализе клинической эффективности (субъективная симптоматика) терапии в группах наиболее высокая средняя эффективность за 12 месяцев наблюдения была во VII (деконтаминация/контаминация + четырехфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом) – $94,45 \pm 2,3\%$, а самой низкой в X группе (деконтаминация/контаминация без применения КОК) – $67,85 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$), т.е. почти в 1,5 раза ниже (рис. 3.37).

Объективное гинекологическое исследование через 6 месяцев после окончания лечения, показало наличие признаков воспаления, характерных для смешанного бактериально-грибкового вагинального дисбиоза у 3/45 (6,7%) женщин VII группы (табл. 3.62; рис. 3.37).

Таблица 3.62. Динамика объективной клинической симптоматики у женщин исследуемых групп в процессе мониторинга (n=232)

		патологический процесс			
		вульвовагинит		цервицит	
		n	%	n	%
до лечения	VII гр.	45	100,0	32	71,1
	VIII гр.	45	100,0	30	66,7
	IX гр.	45	100,0	33	73,3
	X гр.	98	100,0	31	68,9
6 мес. после лечения	VII гр.	4	8,9	5	15,6
	VIII гр.	7	15,6	6	20,0
	IX гр.	6	13,3	6	18,2
	X гр.	23	23,5	19	19,4
12 мес. после лечения	VII гр.	2	4,4	4	8,9
	VIII гр.	8	17,8	5	15,6
	IX гр.	9	20,0	6	18,2
	X гр.	42	42,9	21	21,4

В остальных группах на данном сроке мониторинга получены следующие результаты по клинике вульвовагинита: VIII группа – 7/45 (15,6%), IX группа -

6/45 (13,3%) и X группа – 23/98 (23,5%). Среднегодовая клиническая эффективность терапии рецидивов специфического вульвовагинита в группах по составила: VII группа - $93,35 \pm 4,5\%$, VIII – $83,3 \pm 2,1\%$, IX - $83,35 \pm 3,7\%$ и X группа – $66,8 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3.38).

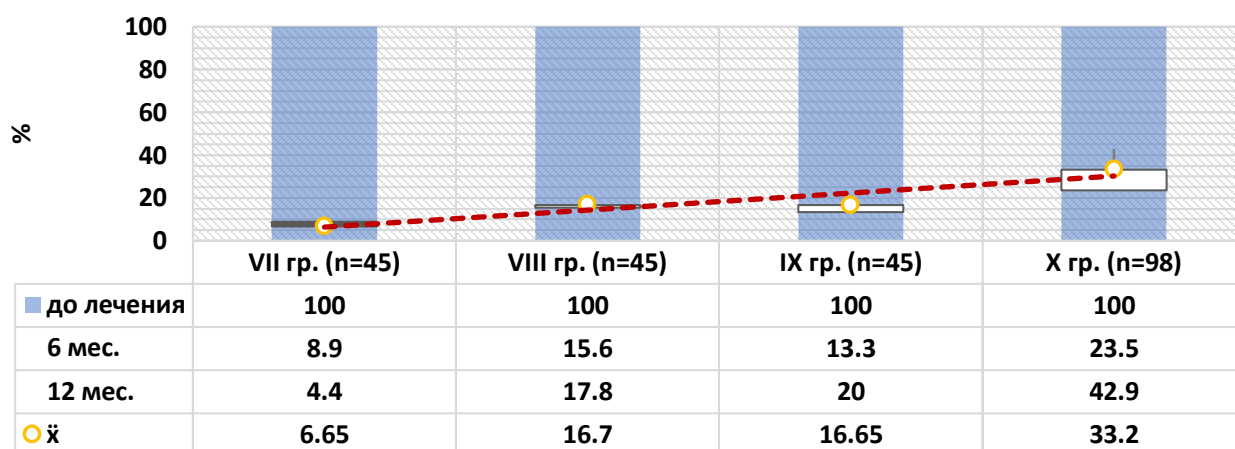


Рисунок 3.38. Динамика объективных признаков вульвовагинита у женщин исследуемых групп в процессе мониторинга

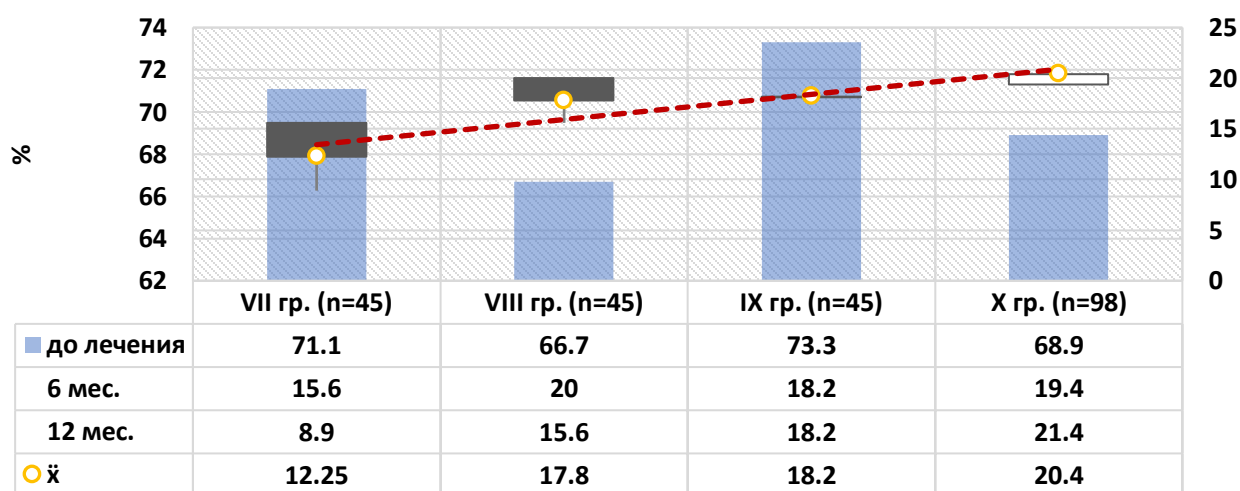


Рисунок 3.39. Динамика неспецифического цервицита у женщин исследуемых групп в процессе мониторинга

Цервицит, диагностированный в среднем у $70,0 \pm 2,1\%$ пациенток через полгода после лечения определялся у 5/32 (15,6%) женщин VII группы, в VIII группе у 6/30 (20,0%), в IX – 6/33 (18,2%) и в X группе – 19/98 (19,4%). Среднегодовая клиническая эффективность неспецифического цервицита в

группах составила VII группа – $58,9 \pm 4,1\%$, VIII – $48,9 \pm 3,3\%$, IX – $55,1 \pm 0,5\%$ и X группа – $48,5 \pm 3,0\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3.39).

Таким образом, наибольшую клиническую эффективность (субъективные и объективные симптомы вульвовагинита) пациенток с бактериально-кандидозным вагинальным дисбиозом показала группа, в которой, кроме контаминационной и деконтаминационной терапии, проводилась контрацепция четырехфазным комбинированным оральным контрацептивом, содержащим эстрадиола валерат и диеногест (VII группа) (средняя эффективность составила $93,9 \pm 1,1\%$). В группах женщин, также принимавших другие комбинации КОК: VIII (монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг и диеногестом 2 мг) и IX группы (монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг) средняя эффективность была практически одинаковой – $83,85 \pm 1,1\%$ и $83,9 \pm 1,1\%$ соответственно. В X группе средняя эффективность составила $67,3 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). С одной стороны, приведенные данные свидетельствуют, что стандартная деконтаминационная и контаминационная терапия бактериально-кандидозных вагинальных дисбиозов чаще всего приводит лишь к временному клиническому улучшению и нормализации вагинального микробиоценоза, и даже применение препаратов, которые, судя по множеству различных исследований, должны влиять на бактериально-грибковую биопленку, улучшить локальный иммунитет, достаточно быстро перестают оказывать свое терапевтическое действие. При этом одно из перспективных неконтрацептивных воздействий КОК, особенно содержащих эстрадиола валерат является улучшение пролиферативных процессов в вагинальном эпителии влагалища, тем самым опосредованно стимулируя локальные защитные реакции и нормализации микрофлоры. Эстрадиола валерат, являющийся биоидентичным компонентом КОК, метаболизируется непосредственно до эстриола, который вместе с эндогенным эстриолом взаимодействует с клетками-мишенями и способствует более эффективному

воздействию на пролиферацию эпителия влагалища. Также диеногест, входящий в состав КОК обладает минимальным антиэстрогенным эффектом.

В связи с этим в следующих главах нами будет более подробно рассмотрен микробиологический, биохимический и иммунный статус пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом на фоне различных терапевтических воздействий в том числе касающихся влияния комбинированных оральных контрацептивов на вагинальный гомеостаз.

3.4.2. Микробиологическая эффективность

Учитывая приведенные в предыдущей главе данные о положительном влиянии комбинированных оральных контрацептивов на клиническую картину у пациенток с рецидивами смешанных вагинальных дисбиозов, было проведено комплексное микробиологическое исследование (аминотест, pH вагинального секрета, бактериоскопия вагинальных мазков, ПЦР-диагностика, посев и влагалища на грибы рода *Candida spp.*, определение состава лактофлоры) для изучения данных неконтрацептивных эффектов КОК. В ходе этого исследования (134 пациентки репродуктивного возраста получавшие КОК – VII-IX группы и 98 женщин без гормональной контрацепции – X группа) выяснилось, что среднее значение pH влагалищного секрета у наших пациенток через 6 месяцев после проведенной терапии составляло $4,25 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), то есть соответствовало значениям нормы (3,8-4,4), число положительных аминотестов - 57/232 (24,6%) (табл. 3.59). Через 6 месяцев после применения комбинированных оральных контрацептивов среднее pH в этих группах составило $3,9 \pm 0,3$, а в X группе, женщины которой не принимали КОК, вышло за пределы нормы - $4,6 \pm 0,5$. Положительные аминотесты на данном сроке мониторинга в VII-IX группах определены в среднем у 12/135 (8,9% пациенток), при этом в VII группе (четырефазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом) не зарегистрировано ни одного положительного аминотеста. На

этом же сроке у женщин X группы выявлено 26/98 (26,5%) положительных аминотестов. Через 12 месяцев от начала приема КОК среднее рН составило $4,0 \pm 0,2$ (в X группе - $4,8 \pm 0,5$), количество пациенток с положительным аминотестом снизилось до – 10/135 (7,4%), а в VII группе был один положительный аминотест – 2,2% (табл. 3.63).

Таблица 3.63. Динамика рН вагинального секрета и аминотеста у женщин исследуемых групп (на фоне приема КОК и без них)

		рН		положительный аминотест	
		среднее	р, критерий Фишера	п	%
до КОК	VII гр. (n=45)	$4,4 \pm 0,4$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	11	24,4
	VIII гр. (n=45)	$4,2 \pm 0,6$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	10	22,2
	IX гр. (n=44)	$4,4 \pm 0,6$	Pi-1 0,001 Pi-1<0,001	13	28,9
	X гр. (n=98)	$4,0 \pm 0,5$	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001	24	24,4
6 месяцев	VII гр. (n=45)	$3,9 \pm 0,3$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	0	0,0
	VIII гр. (n=45)	$4,0 \pm 0,4$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	7	15,6
	IX гр. (n=44)	$3,9 \pm 0,2$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	5	11,1
	X гр. (n=98)	$4,6 \pm 0,5$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	26	26,5
12 месяцев	VII гр. (n=45)	$4,0 \pm 0,2$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	1	2,2
	VIII гр. (n=45)	$4,0 \pm 0,3$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	5	11,1
	IX гр. (n=44)	$4,1 \pm 0,2$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	4	8,9
	X гр. (n=98)	$4,8 \pm 0,5$	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001	29	29,6

В X группе на годовом сроке выявлено 29/98 (29,6%) пациенток с положительными аминотестами, что в дальнейшем, с учетом жалоб и других микробиологических исследований потребовало повторной деконтаминационной и контаминационной терапии.

Корреляционный анализ по Спирмену установил среднюю прямую связь между VII-IX и X группами ($r_s=0,30$; $p<0,05$), что свидетельствует о достоверной эффективности комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом. При этом достоверных различий между VII (четырёхфазные КОК с эстрадиола валератом и диеногестом), VIII (монофазный КОК с этинилэстрадиолом и диеногестом) и IX (монофазный КОК с этинилэстрадиолом и дроспиреноном) группами, несмотря на несколько более выраженные неконтрацептивные эффекты КОК в VII группе, не выявлено.

Количество лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании мазков через 6 месяцев после проведения деконтаминационной и контаминационной терапии в среднем в четырех группах было $7,9\pm1,8$ в поле зрения (значения нормы) (табл. 3.64). Через 6 и 12 месяцев пользования КОК (VII–IX группы) среднее количество лейкоцитов составило $5,5\pm1,25$ в поле зрения, то есть не выходило за пределы физиологической нормы (в X группе, соответственно - $9,3\pm1,8$ и $10,4\pm2,0$ в поле зрения). Несмотря на разницу в лейкоцитарной реакции в группах женщин принимающих и не принимающих КОК, корреляционный анализ по Спирмену не установил прямой связи между группами ($r_s=-0,30$; $p>0,05$). Клеточный состав пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетающимся с хроническим генитальным кандидозом через 6 месяцев после лечения имел следующие параметры количество лейкоцитов (КЛ) – $7,9\pm1,8$, количество эпителиальных клеток (КЭК) – $8,9\pm1,8$, сумма клеток (СК) – $16,8\pm3,9$ и цитологический коэффициент (ЦК) - $0,9\pm0,1$. Через 6 месяцев после начала приема КОК в данных группах среднее значение СК составило $8,9\pm1,1$, а ЦК $1,35\pm0,15$, что свидетельствует об активации репаративных процессов в вагинальной области. При этом СК на этом сроке в X группе возросло до $20,6\pm2,5$, а ЦК снизилось до $0,8\pm0,1$.

Таблица 3.64. Динамика клеточного состава вагинальной жидкости у женщин исследуемых групп в процессе терапии (на фоне приема КОК и без них)

		количество лейкоцитов	количество эпителиальных клеток	сумма клеток	цитологический коэффициент	р, критерий Фишера
до КОК	VII гр. (n=45)	8,1±1,6	10,1±2,4	18,2±1,5	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	VIII гр. (n=45)	7,8±2,1	7,3±2,1	15,1±1,3	1,1±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
	IX гр. (n=44)	7,6±1,4	8,9±1,6	16,5±1,5	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-1<0,001
	X гр. (n=98)	8,0±2,0	9,2±1,5	17,2±1,4	0,9±0,1	Pi-1 0,001 Pi-4<0,001
6 месяцев	VII гр. (n=45)	5,4±1,3	3,8±1,2	9,2±0,9	1,4±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VIII гр. (n=45)	4,9±1,1	3,4±1,2	8,3±0,5	1,4±0,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IX гр. (n=44)	5,2±1,4	3,9±1,4	9,1±1,1	1,3±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	X гр. (n=98)	9,3±1,8	11,3±2,5	20,6±2,5	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
12 месяцев	VII гр. (n=45)	5,1±1,2	3,2±1,4	8,3±1,1	1,6±0,2	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	VIII гр. (n=45)	5,8±1,3	5,3±1,5	11,1±1,4	1,1±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	IX гр. (n=44)	5,6±1,3	4,9±1,5	10,5±1,4	1,1±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001
	X гр. (n=98)	10,4±2,0	13,2±2,5	23,6±2,4	0,8±0,1	Pi-1 0,001 Pi-6<0,001

То есть СК группы без применения КОК было в 2,3 раза выше, а ЦК в 1,7 раза ниже, чем в группах, принимающих оральные контрацептивы. При годовом мониторинге клеточная картина вагинальной жидкости практически не изменилась – СК в VII–IX группах в среднем составил 10,0±0,3, ЦК - 1,3±0,1, а в X группе СК стал 23,6±2,4 (в 2,4 раза выше) и ЦК остался прежним 0,8±0,1 (табл. 3.60; рис 3.40). Опять же, установлена достоверная прямая средняя корреляционная связь ($r_s=0,30$; $p<0,05$) между группами, принимавшими (VII–IX) и не принимавшими (X) КОК.

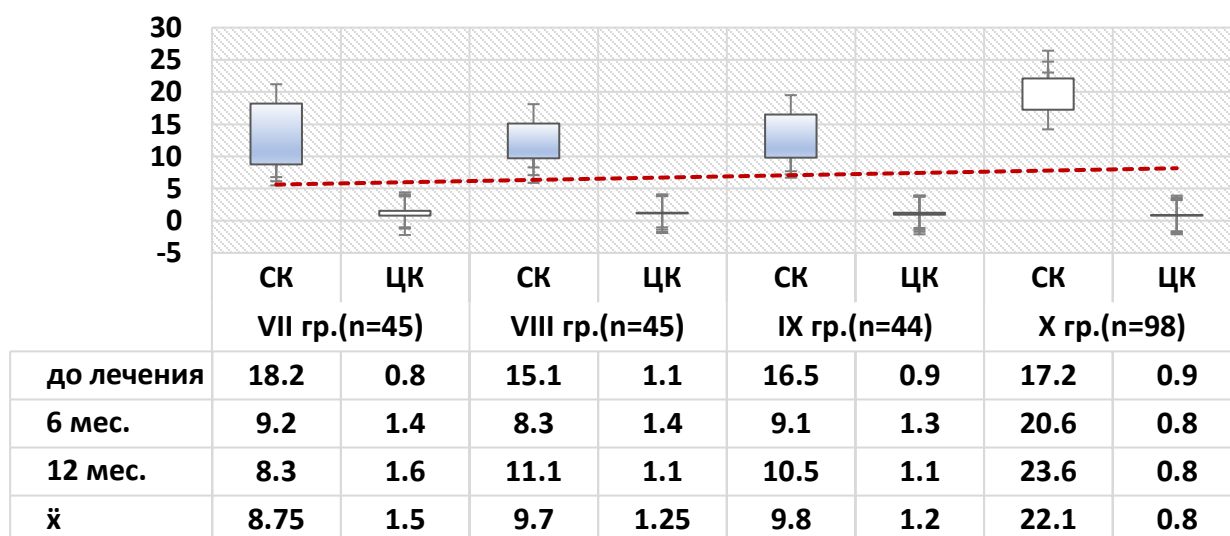


Рисунок 3.40. Изменения клеточного состава вагинальной жидкости (сумма клеток, цитологический коэффициент)

При этом также есть достоверные ($p < 0,05$) различия между VII и VIII-IX группами – СК в VII группе после года приема КОК составил $8,3 \pm 1,1$, а в VIII и IX группах, соответственно, $11,1 \pm 1,4$ и $10,5 \pm 1,4$, то есть в 1,3 раза ниже, при этом цитологический коэффициент также был выше в 1,5 раза. Это может говорить о некотором преимуществе четырехфазного комбинированного орального контрацептива с эстрадиола валератом и диеногестом перед КОК с этинилэстрадиолом, вероятно за счет особенностей фармакодинамики эстрадиола валерата.

Через 6 месяцев после проведенной контаминационной и деконтаминационной терапии в четырех группах общая микробная обсемененность (ОМО) с превалированием большой и массивной составляло 86/232 (37,1%) (рис. 3.41). Через 6 месяцев оральной контрацепции большая и массивная ОМО составила в трех группах среднем 20,9%, причем в VII группе она снизилась до 13,3%, в VIII и IX до 26,7 и 22,7%, а в X группе выросла до 41,8%. Еще через 6 месяцев в среднем большая и массивная ОМО составляла

17,2% в группах, где использовали КОК (VII – 8,9%, VIII – 22,2% и IX -20,5%), в X группе она еще возросла до 42,9%.

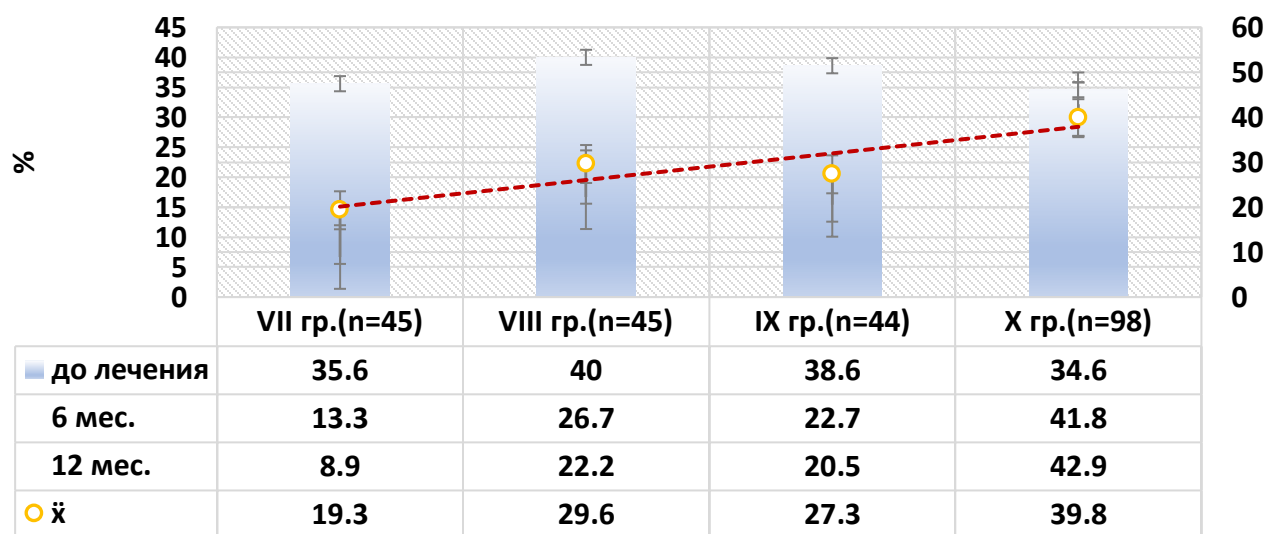


Рисунок 3.41. Динамика большой и массивной микробной обсемененности у женщин исследуемых групп

То есть, выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия как между VII (средний годовой коэффициент ОМО – $19,3 \pm 4,6\%$) и VIII-IX группами ($28,45 \pm 3,75\%$), так и между VII-IX и X группами (средний годовой коэффициент ОМО – $39,8 \pm 3,9\%$), то есть выявлена прямая зависимость в величине микробной обсемененности у женщин, принимавших и не принимавших КОК, также зарегистрирован более выраженный неконтрацептивный терапевтический эффект при использовании четырехфазного комбинированного орального контрацептива.

Бактериоскопическая оценка состояния микрофлоры влагалища по критериям Hay/Ison через 6 месяцев после проведенной терапии в четырех группах показывала 3 степень (бактериальный вагиноз) у 19/232 (8,2%) и 4 степень (аэробный вагиноз) у 15/232 (6,5%) женщин. Через 6 месяцев использования КОК среднее их количество в трех группах составило: 3,7% (5/134) - «бактериальный вагиноз» (в VII группе ни у одной женщины признаков бактериального вагиноза не было обнаружено, в VIII и IX – 4,4 и

6,8%) и 4,5% (6/134) – «аэробный вагиноз» (в VII группе – 2,2%, в VIII и IX – 6,7 и 4,5%) (табл. 3.65). В X группе (отсутствие оральной контрацепции) на данном сроке мониторинга 3 степень диагностирована у 11/98 (11,2%) и 4 степень – у 9/98 (9,2%) пациенток. При анализе годовичного мониторинга выявлена аналогичная картина: среднее их количество «бактериальных вагинозов» в группах женщин, принимавших КОК, составило 6/134 (4,5%) (VII группа – 0,0%, в VIII и IX – 4,4 и 9,1%), «аэробных вагинозов» - 8/134 (6,0%) (VII группа – 4,4%, в VIII и IX – 8,9 и 4,5%). В X группе 3 степень диагностирована у 14/98 (14,3%) и 4 степень – у 12/98 (12,2%) пациенток.

Таблица 3.65. Динамика изменений вагинального микробиоценоза (критерии Нан/Исон) в исследуемых группах (на фоне приема КОК и без них) (n/%)

		степень 1 (норма)	степень 2 (промежуточная)	степень 3 (бактериальный вагиноз)	степень 4 (аэробный вагиноз)
до КОК	VII гр. (n=45)	30/66,7%	8/17,8%	5/11,1%	2/4,4%
	VIII гр. (n=45)	28/62,2%	10/22,2%	3/6,7%	4/8,8%
	IX гр. (n=44)	32/71,1%	7/15,9%	3/6,8%	3/6,8%
	X гр. (n=98)	67/68,3%	17/17,3%	8/8,2%	6/6,1%
6 месяцев	VII гр. (n=45)	37/82,2%	7/15,6%	0/0,0%	1/2,2%
	VIII гр. (n=45)	26/57,8%	14/31,1%	2/4,4%	3/6,7%
	IX гр. (n=44)	27/61,4%	12/27,3%	3/6,8%	2/4,5%
	X гр. (n=98)	57/58,1%	21/21,4%	11/11,2%*	9/9,2%
12 месяцев	VII гр. (n=45)	37/82,2%	6/13,3%	0/0,0%	2/4,4%
	VIII гр. (n=45)	28/62,2%	11/24,4%	2/4,4%	4/8,9%
	IX гр. (n=44)	29/64,4%	9/27,3%	4/9,1%	2/4,5%
	X гр. (n=98)	52/53,1%	26/26,5%	14/14,3%*	12/12,2%*

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, (p<0,05)

Таким образом, в группе женщин, принимавших КОК в течение года среднее количество мазков, отвечавших понятию «норма», было детектировано 69,6%, а без приема КОК – 53,1% (в 1,3 раза меньше). Установлена достоверная прямая средняя корреляционная связь ($r_s=0,30$; $p<0,05$) между группами, принимавшими (VII-IX) и не принимавшими (X группа) КОК, при этом связь между VII-IX группами в динамической оценки бактериоскопии микрофлоры влагалища была недостоверной ($p>0,05$). Через 6 месяцев после окончания лечения в среднем во всех четырех группах пациенток наличие *Lactobacillus spp.* (более 10 в поле зрения) определялось в среднем у 73,7% (171/232), через 6 месяцев от начала приема КОК среднее количество мазков с нормальным количеством *Lactobacillus spp.* в VII-IX группах визуализировалось у 85,1% (114/134) (VII группа – 93,3%, в VIII – 84,4% и IX – 77,2%), а через год – у 88,8% (119/134) пациенток (VII группа – 95,5%, в VIII – 86,7% и IX – 84,1%). В X группе нормальным количеством *Lactobacillus spp.* определялось на полугодовом сроке наблюдения у 65/98 (66,3%) и годовом – у 61/98 (62,2%) пациенток (табл. 3.66). Условно-патогенная микрофлора, была после лечения в группах была представлена «ключевыми клетками» *Gardnerella vaginalis* (37/232; 15,9%), *Mobiluncus spp.* (39/232; 16,8%) и *Bacteroides spp.* (31/232; 13,4%). Через 6 и 12 месяцев после начала приема КОК количество *Gardnerella vag.* составило в среднем по трем группам 5/134 (3,7%) и 6/134 (4,5%); *Mobiluncus spp.* - 76/134 (4,5%) и 8/134 (6,0%); *Bacteroides spp.* – 7/137 (5,2%) и 8/134 (6,0%) соответственно, при этом в VII группе «ключевых клеток» не выявлено при годовом мониторинге, что коррелировало с динамикой критериев вагинального дисбиоза Hay/Ison. В X группе *Gardnerella vag.* на полугодовом и годовом сроках выявлена у 18,4% и 21,4% пациенток, *Mobiluncus spp.* - 19,4 и 22,4%, *Bacteroides spp.* - 17,3 и 26,5% соответственно (табл. 3.66). Корреляционный анализ по Спирмену установил прямую средней силы связь

лишь между средним количеством условно-патогенных микроорганизмов на годовом сроке мониторинга между группами, принимавшими (VII-IX) и не принимавшими (X) КОК ($r_s=+0,35$; $p<0,05$), где зафиксированы достоверные различия – положительное неконтрацептивное воздействие КОК на микрофлору влагалища с уменьшением количества условно-патогенной микрофлоры в среднем для *Gardnerella vag.* – в 4,7 раза, *Mobiluncus spp.* – 3,7 раза, *Bacteroides spp.* – 4,4 раза ($p<0,05$).

Таблица 3.66. Динамика морфотипов микроорганизмов влагалища у женщин исследуемых групп (на фоне приема КОК и без них) (n/%)

		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
до КОК	VII гр. (n=45)	32/71,1%	7/15,5%	6/13,3%	9/20,0%	8/17,7%
	VIII гр. (n=45)	36/80,0%	6/13,3%	4/8,9%	5/11,1%	7/15,9%
	IX гр. (n=44)	31/68,9%	8/18,1%	6/13,6%	7/15,9%	9/20,0%
	X гр. (n=98)	72/73,5%	16/16,3%	15/15,3%	18/18,4%	18/18,4%
6 месяцев	VII гр. (n=45)	42/93,3%	0/0,0%	1/2,2%	1/2,2%	4/8,9%
	VIII гр. (n=45)	38/84,4%	2/4,4%	3/6,7%	3/6,7%	4/8,9%
	IX гр. (n=44)	34/77,2%	3/6,8%	3/6,7%	2/4,4%	6/13,6%
	X гр. (n=98)	65/66,3%	18/18,4%	17/17,3%	19/19,4%	21/21,4%
12 месяцев	VII гр. (n=45)	43/95,5%	0/0,0%	1/2,2%	2/4,4%	5/11,1%
	VIII гр. (n=45)	39/86,7%	2/4,4%	3/6,7%	2/4,4%	4/8,9%
	IX гр. (n=44)	37/84,1%	4/9,1%	4/9,1%	4/9,1%	7/15,9%
	X гр. (n=98)	61/62,2%*	21/21,4%*	26/26,5%*	22/13,3%*	23/23,5%*

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p<0,05$)

Достоверных различий между группами, принимавшими КОК, несмотря на меньшую детекцию условно-патогенной микрофлоры в VII группе с отсутствием при годичном мониторинге *Gardnerella vaginalis* выявлено не было ($p > 0,05$).

Детекция элементов грибов *Candida spp.* на шестимесячном сроке после окончания терапии во всех группах составило в среднем 42/232 (18,1%), через 6 месяцев от начала приема КОК показатель выявляемости *Candida spp.* в VII-IX группах составил 14/134 (10,4%), через 12 – 16/134 (11,9%), в X группе на этих же сроках *Candida spp.* определялась, соответственно, в 21,4 и 23,5% (табл. 3.66). При этом, несмотря на двухкратное увеличение количества кандиданосителей среди пациенток X группы по сравнению с группами, принимавшими оральную контрацепцию, прямой связи между ними не выявлено ($r_s = -0,30$; $p > 0,05$).

Таким образом, данные бактериоскопии влагалищных мазков подтверждают положительное неконтрацептивное действие КОК на вагинальный микробиоценоз способствующей эффективной контаминацией влагалища лактофлорой и уменьшению количества условно-патогенной и патогенной микрофлоры, отвечающей за развитие вагинальных дисбиозов, неспецифических вагинитов, а также хронизации и рецидивированию локального патологического процесса.

Динамический качественно-количественный анализ (ПЦР-РВ) изменений вагинальной флоры через 6 месяцев после лечения пациенток с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом выявил, как и было показано, при бактериоскопическом исследовании, нормальное количество лактофлоры (свыше 10^4 КОЕ/мл) в среднем в четырех группах у $77,4 \pm 3,6\%$ женщин, а также $74,2 \pm 3,6\%$ пациенток, отвечавшим требованиям «нормоценоза» или «условного нормоценоза», который был ассоциирован с

Candida spp. в сочетании с *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.* и *Dialister spp.* ($4,3 \pm 0,8\%$) или сочетанием *Mycoplasma spp.* и *Candida spp.* ($3,1 \pm 0,3\%$). Случаи выраженного дисбиоза, чаще всего обусловленные доминированием облигатных анаэробов (в среднем по четырем группам $6,0 \pm 1,8$ ГЭ/мл) определялись в $9,6 \pm 2,4\%$ случаев (табл. 3.67). Через 6 месяцев приема КОК количество облигатных анаэробов в трех группах снизилось до $1,2 \pm 0,2$ Lg ГЭ/мл (VII группа - $0,6 \pm 0,1$; VIII - $1,4 \pm 0,1$ и IX - $1,7 \pm 0,3$ Lg ГЭ/мл), в X группе их количество увеличилось с $6,4 \pm 2,3$ до $8,9 \pm 1,6$ Lg ГЭ/мл. Еще через 6 месяцев в VII–IX группах количество облигатных анаэробов незначительно увеличилось и составило в среднем $1,2 \pm 0,3$ ГЭ/мл, а в X группе - $11,5 \pm 2,4$ ГЭ/мл (в 9,6 раз).

Таблица 3.67. Динамика количественного состава микробиоценоза влагалища в исследуемых группах (на фоне приема КОК и без них) (lg ГЭ/мл)

		<i>факультативные анаэробы</i>	<i>облигатные анаэробы</i>	<i>микоплазмы</i>	<i>грибы</i>	<i>вирусы</i>
до КОК	VII гр. (n=45)	$5,1 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,4$	$3,1 \pm 1,2$	$4,7 \pm 2,1$	$7,1 \pm 2,4$
	VIII гр. (n=45)	$4,7 \pm 2,1$	$5,9 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1,9$	$4,3 \pm 1,0$	$7,4 \pm 1,9$
	IX гр. (n=44)	$4,9 \pm 2,0$	$5,8 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,6$	$4,1 \pm 1,2$	$7,8 \pm 1,2$
	X гр. (n=98)	$5,2 \pm 2,3$	$6,4 \pm 2,3$	$3,3 \pm 1,3$	$4,9 \pm 2,2$	$8,0 \pm 2,5$
6 месяцев	VII гр. (n=45)	$1,1 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$2,9 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,8$	$4,0 \pm 1,2$
	VIII гр. (n=45)	$1,7 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,1$	$3,4 \pm 1,3$	$2,2 \pm 1,4$	$4,8 \pm 1,5$
	IX гр. (n=44)	$1,6 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3$	$3,3 \pm 1,5$	$2,0 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,0$
	X гр. (n=98)	$7,1 \pm 1,8^*$	$8,9 \pm 1,6^*$	$5,2 \pm 1,7$	$11,7 \pm 4,2^*$	$16,3 \pm 3,1^*$
12 месяцев	VII гр. (n=45)	$1,1 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	$2,7 \pm 1,1$	$1,7 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,8$
	VIII гр. (n=45)	$1,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$3,6 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,6$
	IX гр. (n=44)	$1,6 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,3$	$3,0 \pm 1,2$	$2,8 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,2$
	X гр. (n=98)	$8,6 \pm 2,1^*$	$11,5 \pm 2,4^*$	$6,4 \pm 2,4$	$15,9 \pm 5,2^*$	$18,0 \pm 4,0^*$

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p < 0,05$)

При умеренном дисбиозе ($16,2 \pm 3,2\%$ случаев) преобладали факультативные анаэробы (аэробы) – после лечения в среднем по группам $4,9 \pm 1,3$ ГЭ/мл. На полугодовом сроке приема комбинированных оральных контрацептивов произошло снижение количества аэробов в VII–IX группах в 3 раза - $1,5 \pm 0,6$ ГЭ/мл, а в X группе повышение в 1,4 раза. На годовом сроке наблюдения разница в количестве аэробов между группами женщин, принимающими и не принимающими КОК достигла 6 раз.

Количество *Mycoplasma spp.* в четырех группах через 6 месяцев после проведения деконтаминационной и контаминационной терапии в среднем составляла $3,25 \pm 1,3$ ГЭ/мл, через 6 месяцев приема КОК в VII–IX группах их количество практически не изменилось и составило уменьшилось до $3,2 \pm 1,4$ ГЭ/мл (в X группе возросло с $3,3 \pm 1,3$ до $5,2 \pm 1,7$ ГЭ/мл).

Через 12 месяцев от начала комбинированной оральной контрацепции количество микоплазм в этих группах составило: VII–IX - $3,1 \pm 1,2$ ГЭ/мл, X - $6,4 \pm 2,4$ ГЭ/мл (разница в 2,1 раза). Вирусы простого герпеса I и II типов и вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска через 6 месяцев после лечения составляли $7,6 \pm 1,8$ ГЭ/мл вагинального микробиоценоза, через 6 месяцев после начала приема КОК в VII–IX группах их детекция уменьшилась до $4,2 \pm 1,3$ ГЭ/мл и еще через 6 месяцев осталось неизменным, что по-видимому обусловлено саногенетическим влиянием КОК на вагинальный гомеостаз. В X группе количество вышеперечисленных вирусов через 12 месяцев возросло более чем в 2 раза (с $8,0 \pm 2,5$ до $18,0 \pm 4,0$ ГЭ/мл).

Корреляционный анализ по Спирмену установил прямую средней силы связь лишь между средним количеством облигатных и факультативных анаэробов, а также вирусов простого герпеса I и II типов и папилломы человека на годовом сроке мониторинга между группами, принимавшими (VII–IX) и не

принимавшими (X) КОК ($r_s=+0,35$; $p<0,05$), то есть зафиксировано достоверное положительное неконтрацептивное воздействие КОК на микрофлору влагалища ($p<0,05$). Достоверных различий между группами, принимавшими КОК, выявлено не было ($p>0,05$).

ПЦР-детекция ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») показала следующие результаты (табл. 3.68).

Таблица 3.68. Динамика состава микробиоценоза влагалища у женщин исследуемых групп («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») (на фоне приема КОК и без них) (lg ГЭ/мл)

		<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Bacteria</i>
до КОК	VII гр. (n=45)	6,1±2,4	3,2±1,4	3,1±1,2	4,7±1,4
	VIII гр. (n=45)	5,9±2,7	3,5±1,8	2,7±1,1	4,3±1,7
	IX гр. (n=44)	5,7±2,1	3,8±1,4	3,2±1,9	4,1±1,0
	X гр. (n=98)	6,3±2,9	3,4±2,3	2,9±1,3	4,8±2,2
6 месяцев	VII гр. (n=45)	14,4±3,2	1,3±0,2	1,4±0,2	1,6±0,4
	VIII гр. (n=45)	11,9±3,1	1,7±0,4	1,7±0,2	1,6±0,7
	IX гр. (n=44)	11,7±2,9	2,0±0,8	1,9±0,4	2,1±0,5
	X гр. (n=98)	4,9±1,5	6,4±2,5	5,9±1,7	8,8±2,6
12 месяцев	VII гр. (n=45)	13,8±3,1	1,2±0,2	1,4±0,2	1,7±0,3
	VIII гр. (n=45)	11,7±2,7	2,1±0,8	2,1±0,6	2,0±0,7
	IX гр. (n=44)	11,4±1,9	2,1±0,4	2,2±0,9	2,1±0,4
	X гр. (n=98)	4,5±1,2*	6,2±2,5*	5,4±1,4*	10,2±3,2*

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p<0,05$)

Через 6 месяцев после окончания деконтаминационной и контаминационной терапии среднее количество *Lactobacillus spp.* в четырех группах составило $6,0 \pm 2,4$ ГЭ/мл, *Gardnerella vaginalis* $3,5 \pm 1,6$ ГЭ/мл, *Atopobium vaginae* $3,01,6$ ГЭ/мл. Коэффициент соотношений (КС1) - $\lg [\text{ДНК Lac}] / \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}]$ был равен в среднем 0,9; КС2 = $\lg [\text{ДНК Bac}] / \lg [\text{ДНК Lac}] - 0,75$; КС3 = $\lg [\text{ДНК Bac}] / \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}] - 0,7$ (табл. 3.65).

После 6 месяцев применения КОК в VII-IX группах КС1 был 4,4 (3,0-5,3) (в X группе – 0,5), КС2 – 0,1 (0,1-0,2) (в X группе – 1,8) и КС3 – 0,5 (0,5-0,6) (в X группе – 0,7). После года применения КОК данные в VII–IX группах были практически идентичны: КС1 – 3,6 (2,7–5,3), КС2 – 0,2 (0,1–0,2) и КС3 – 0,55 (0,5–0,65). В X группе на данном сроке КС1 было 0,4 (в 9 раз меньше, чем в группах женщин, принимающих КОК и не соответствует понятию нормоценоза), КС2 – 2,3 и КС3 – 0,9 (табл. 3.69).

Таблица 3.69. Динамика коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов у женщин исследуемых групп в процессе терапии («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») (на фоне приема КОК и без них)

		КС1	КС2	КС3
до КОК	VII гр. (n=45)	1,0	0,8	0,7
	VIII гр. (n=45)	0,95	0,7	0,7
	IX гр. (n=44)	0,8	0,7	0,6
	X гр. (n=98)	1,0	0,8	0,8
6 месяцев	VII гр. (n=45)	5,3	0,1	0,6
	VIII гр. (n=45)	5,0	0,1	0,5
	IX гр. (n=44)	3,0	0,2	0,5
	X гр. (n=98)	0,5*	1,8*	0,7
12 месяцев	VII гр. (n=45)	5,3	0,1	0,65
	VIII гр. (n=45)	2,8	0,2	0,5
	IX гр. (n=44)	2,7	0,2	0,5
	X гр. (n=98)	0,4*	2,3*	0,9

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p < 0,05$)

Таким образом, расчет коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов еще раз показал положительные неконтрацептивные эффекты КОК, которые, при применении в течение года, выявили достоверное ($p<0,05$) улучшение вагинального микробиоценоза у обследованных женщин с нормализацией количества лактобактерий и снижения условно-патогенной микрофлоры. В группе пациенток, которые использовали другие методы контрацепции (Х) зафиксировано низкое КС1 и высокое, соответствующее понятию вагинального дисбиоза, КС2, что предполагает рецидивирование процесса.

Таблица 3.70. Динамика изменения количества грибов рода *Candida spp.* у женщин исследуемых групп (на фоне приема КОК и без них) (n/%)

		<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>
до КОК	VII гр. (n=45)	9/20,0%	1/2,2%	2/4,4%	2/4,4%	0/0,0%	0/0,0%
	VIII гр. (n=45)	10/22,2%	0/0,0%	1/2,2%	1/2,2%	0/0,0%	0/0,0%
	IX гр. (n=44)	8/18,2%	2/4,5%	1/2,3%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	X гр. (n=98)	21/21,4%	4/4,1%	3/3,1%	2/2,0%	1/1,0%	0/0,0%
6 месяцев	VII гр. (n=45)	4/8,9%	0/0,0%	1/2,2%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	VIII гр. (n=45)	5/11,1%	0/0,0%	1/2,2%	1/2,2%	0/0,0%	0/0,0%
	IX гр. (n=44)	5/11,4%	1/2,3%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	X гр. (n=98)	23/23,4%*	5/5,1%	4/4,1%	4/4,1%	3/3,1%	0/0,0%
12 месяцев	VII гр. (n=45)	3/6,7%	2/4,4%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	VIII гр. (n=45)	5/11,1%	0/0,0%	1/2,2%	1/2,2%	1/2,2%	0/0,0%
	IX гр. (n=44)	4/9,1%	1/2,3%	1/2,3%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%
	X гр. (n=98)	22/22,4%*	5/5,1%	4/4,1%	6/6,1%*	3/3,1%	0/0,0%

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p<0,05$)

Количество пациенток, у которых выявлялись грибы рода *Candida albicans* (самостоятельно и в ассоциациях) через 6 месяцев после окончания лечения составило в четырех группах 20,7% (48/232) пациенток (табл. 3.70). *C. glabrata*, *C. tropicalis* на этом сроке выявлены лишь у 3,0% (7/232), а *C. parapsilosis* у 2,2% (5/232) пациенток. Через 6 месяцев от начала приема КОК показатель ПЦР-выявляемости *C. albicans* в VII–IX группах составил 14/134 (10,4%), через 12 месяцев – 12/134 (8,9%), в X группе на этих же сроках *C. albicans* определялась, соответственно, в 23,4 и 22,4% (разница в 2,5 раза). *C. glabrata* на данном сроке в VII–IX группах была детектирована у 1/134 (0,7%) пациентки, *C. tropicalis* у 2/134 (1,5%) и *C. parapsilosis* у 3/134 (2,2%). В X группе *C. glabrata* определялась у 5/98 (5,1%) пациенток, *C. tropicalis* - 4,1% и *C. parapsilosis* - 4,1%. Через 12 месяцев от начала приема КОК ситуация с детекцией грибов рода *Candida non-albicans* практически не изменилась. *C. glabrata* в VII–IX группах определена у 3/134 (2,2%) пациенток, *C. tropicalis* у 2/134 (1,5%) и *C. parapsilosis* у 1/134 (0,7%). В X группе *C. glabrata* выявлена у 5/98 (5,1%), *C. tropicalis* - 4,1% и *C. parapsilosis* - 6,1% пациенток. В среднем при годовом мониторинге *non-albicans* штаммы *Candida spp.* встречались в VII–IX группах в 4,5%, а в X группе в 18,4% (в 4 раза чаще). Корреляционный анализ Спирмена установил достоверную разницу на годовом сроке мониторинга между группами, принимавшими (VII–IX) и не принимавшими (X) КОК ($r_s=+0,35$; $p<0,05$). Это в очередной раз свидетельствует о лечебном влиянии КОК на вагинальный гомеостаз, что уменьшает количество рецидивов вагинального кандидоза, сопровождающего дисбиотические процессы во влагалище.

На фоне видовой идентификации (генотипировании) лактобактерий по «конкурентным» и «слабоконкурирующим» штаммам через 6 месяцев после проведения деконтаминационной и контаминационной терапии, на фоне

снижения степени колонизации эпителия факультативными и облигатными микроорганизмами до 10^4 КОЭ/мл и повышения колонизации лактобактериями до 10^{6-7} КОЭ/мл, число «конкурентных» штаммов лактобацилл в среднем составило $75,6 \pm 4,7\%$ (в основном за счет доминирования *L. rhamnosus* – (166/232) - $71,55 \pm 4,25\%$) (табл. 3.71). На фоне приема оральных контрацептивов в VII–IX группах в отсутствии эффектов эубиотической терапии в течение шести месяцев «конкурентные» штаммы лактобацилл в среднем определялись у $86,2 \pm 5,1\%$ пациенток, причем, на фоне доминирующего роста лактобактерий *L. rhamnosus* ($43,3 \pm 4,1\%$), возросло количество штаммов *L. crispatus* ($35,8 \pm 3,6\%$).

Таблица 3.71. Динамика изменения типов лактобактерий у женщин исследуемых групп (на фоне приема КОК и без них) (n/%)

типы лактобактерий		«конкурентные»			«слабоконкурирующие»		
		<i>L. jensenii</i>	<i>L. crispatus</i>	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. iners</i>	<i>L. vaginalis</i>	<i>L. reuteri</i>
до КОК	VII гр. (n=45)	5/11,1%	4/8,9%	32/71,1%	4/8,9%	2/4,4%	1/2,2%
	VIII гр. (n=45)	7/15,6%	4/8,9%	35/77,8%	3/6,7%	1/2,2%	1/2,2%
	IX гр. (n=44)	5/11,4%	6/13,6%	30/68,2%	4/9,1%	1/2,2%	0/0,0%
	X гр. (n=98)	13/13,3%	9/9,2%	69/70,4%	8/8,2%	3/3,1%	2/2,0%
6 месяцев	VII гр. (n=45)	6/13,3%	18/40,0%	24/53,3%	2/4,4%	0/0,0%	0/0,0%
	VIII гр. (n=45)	4/8,9%	14/31,1%	16/35,6%	2/4,4%	0/0,0%	1/2,2%
	IX гр. (n=44)	6/13,6%	16/36,4%	18/40,9%	5/11,4%	1/2,2%	0/0,0%
	X гр. (n=98)	11/11,2%	7/7,1%*	24/24,5%*	18/18,4%*	7/7,1%	4/4,1%
12 месяцев	VII гр. (n=45)	6/13,3%	28/62,2%	12/26,7%	2/4,4%	0/0,0%	0/0,0%
	VIII гр. (n=45)	5/11,1%	17/37,8%	9/20,0%	5/11,1%	0/0,0%	1/2,2%
	IX гр. (n=44)	5/11,4%	16/36,4%	11/25,0%	4/9,1%	1/2,2%	0/0,0%
	X гр. (n=98)	9/9,2%	7/7,1%*	12/12,2%*	44/44,9%*	16/16,3%	10/10,2%

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p < 0,005$)

В X группе на данном сроке количество «конкурентных» штаммов лактобацилл составило 42,8% (в 2 раза меньше) с доминированием *L. rhamnosus* (24,5%) и *L. iners* (18,4%). Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий через полгода после лечения во всех четырех группах составляло 13,5, через 6 месяцев приема КОК в VII–IX группах – 17,3, в X группе – 1,4.

Через год мониторинга в группах пациенток, принимающих КОК произошла смена доминирующей лактофлоры с *L. rhamnosus* ($23,9 \pm 3,4\%$), изначально доминирующей после контаминационной терапии, на *L. crispatus* ($45,4 \pm 11,8\%$), при этом наибольшее количество штаммов *L. crispatus* зафиксировано в VII группе – 62,2%. В X группе также произошла смена доминирующей лактофлоры, но в сторону «слабоконкурирующих» штаммов лактобактерий - *L. iners* (44,9%). Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий через 12 месяцев приема КОК в VII–IX группах составило 17,4, в X группе – 0,3, то есть доминирующей лактофлорой стала «слабоконкурирующая», которая в большой мере может способствовать развитию дисбиотических нарушений во влагалище с рецидивами заболевания.

Таким образом, при комплексном годовом анализе микробиологической эффективности неконтрацептивных эффектов комбинированных оральных контрацептивов у пациенток после лечения бактериально-кандидозных вагинальных дисбиозов выявлено, что, с одной стороны, стандартная деконтаминационная/контаминационная терапия чаще всего приводит лишь к временной нормализации микробиоценоза влагалища, с другой стороны, КОК (особенно содержащие эстрадиола валерат и диеногест) за счет влияния на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии и улучшения локального иммунного статуса, способствуют снижению рецидивов заболевания в среднем

на $88,6 \pm 6,4\%$ (по критериям общей микробной обсемененности эффективность была выше в 2,5 раза; критериям Hay/Ison – в 1,4 раза; изменениям лактобациллярной микрофлоры – $83,0 \pm 2,4\%$; нормализации микрофлоры и коэффициентам соотношений лактобациллярной и условно-патогенной микрофлоры (ПЦР-РВ) – в 9 раз; нивелированию грибов рода *Candida* – в 4 раза).

3.4.3. Сравнительная иммунологическая и цитобиохимическая эффективность терапии на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с рецидивами смешанных бактериально-кандидозных дисбиозов

3.4.3.1. Оксидативный статус вагинальной жидкости

Анализ оксидативных вагинальных процессов на фоне применения комбинированной оральной контрацепции, проводившийся через 6 и 12 месяцев после начала приема КОК, выявил, что интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидорадикалов (LOO^-) на полугодовом сроке в VII-IX группах уменьшилась в среднем в 2,7 раз (с $3,2 \pm 1,2$ до $1,2 \pm 0,03$) (в X группе данный показатель возрос с $3,2 \pm 0,3$ до $4,5 \pm 1,2$) ($p < 0,05$), супероксидрадикалов (O_2^-) в 2,2 раза (с $1,1 \pm 0,3$ до $0,5 \pm 0,03$) (в X группе возрос с $1,4 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,6$), оксида азота (NO) в 2,8 раза (с $4,0 \pm 1,2$ до $1,4 \pm 0,09$) (в X группе возрос с $4,0 \pm 1,3$ до $5,2 \pm 1,2$) (табл. 3.72). На годовом сроке в группах женщин, принимавших КОК (VII-IX) интенсивность ЭПР сигнала пероксидорадикалов (LOO^-) еще больше снизилась – в среднем до $0,6 \pm 0,02$ (в 2 раза) (в X группе данный показатель остался практически неизменным - $4,6 \pm 1,3$), супероксидрадикалов (O_2^-) снизился до $0,3 \pm 0,02$ (в 1,5 раза) (в X группе также остался прежним - $2,4 \pm 0,3$), оксида азота (NO) снизился еще в 1,5 раза (до $0,9 \pm 0,093$) (в X группе остался практически без изменений - $5,0 \pm 1,3$).

Таблица 3.72. Содержание свободного оксида азота, реактивных форм кислорода и липидов в слизистой влагалища ($M \pm m$)

		оксид азота (NO)	супероксидрадикалы (O ₂ -)	пероксидрадикалы (LOO-)
до КОК	VII гр. (n=45)	4,1±1,1	1,0±0,4	3,1±1,2
	VIII гр. (n=45)	4,1±1,3	1,1±0,4	2,8±1,3
	IX гр. (n=44)	3,9±1,2	1,2±0,2	3,7±0,9
	X гр. (n=98)	4,0±1,3	1,4±0,3	3,2±0,3
6 месяцев	VII гр. (n=45)	1,1±0,05	0,2±0,01	0,8±0,02
	VIII гр. (n=45)	1,6±0,1	0,7±0,05	1,5±0,05
	IX гр. (n=44)	1,4±0,08	0,5±0,02	1,3±0,02
	X гр. (n=98)	5,2±1,2*	2,4±0,6*	4,5±1,2*
12 месяцев	VII гр. (n=45)	0,8±0,01	0,1±0,01	0,3±0,01
	VIII гр. (n=45)	1,1±0,04	0,4±0,02	0,8±0,02
	IX гр. (n=44)	0,9±0,02	0,4±0,02	0,7±0,02
	X гр. (n=98)	5,0±1,3*	2,4±0,3*	4,6±1,3*

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, (p<0,005)

Корреляционный анализ Спирмена показал на всех сроках мониторинга положительную (r=+0,30, средняя сила связи, p<0,05) зависимость оксидативной активности вагинального секрета между показателями групп пациенток, принимавших КОК и не принимавших и отрицательную зависимость (r=-0,12, слабая сила связи, p>0,05) между группами, принимавшими разные оральные контрацептивы.

3.4.3.2. Активность мурамидазы и иммуноглобулинов вагинального секрета

Анализ активности лизоцима на фоне применения КОК, проводившийся через 6 и 12 месяцев после начала приема КОК, показал возрастание его

годовой активности в VII-IX группах в среднем в 2,4 раза (с $0,31 \pm 0,04$ до $0,76 \pm 0,06$ мкг/л) (в X группе активность лизоцима снизилась в 1,6 раза - с $0,31 \pm 0,03$ до $0,19 \pm 0,04$ мкг/л) ($p < 0,05$) (табл. 3.72). Также зарегистрирован рост концентрации sIgA в VII-IX группах в среднем за год в 2,5 раза (с $0,12 \pm 0,03$ до $0,30 \pm 0,05$ мг/л) (в X группе концентрация sIgA не изменилась $0,12 \pm 0,03$ мг/л) ($p < 0,05$) (табл. 3.73).

Таблица 3.73. Активность мурамидазы (лизоцима) и концентрация sIgA вагинального секрета в группах (неконтрацептивные эффекты КОК) ($M \pm m$)

		лизоцим вагинальной жидкости (мкг/л)	sIgA (мг/л)
до КОК	VII гр. (n=45)	$0,092 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,03$
	VIII гр. (n=45)	$0,11 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,04$
	IX гр. (n=44)	$0,14 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$
	X гр. (n=98)	$0,12 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,05$
6 месяцев	VII гр. (n=45)	$0,81 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,06$
	VIII гр. (n=45)	$0,79 \pm 0,1$	$0,28 \pm 0,05$
	IX гр. (n=44)	$0,76 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,05$
	X гр. (n=98)	$0,20 \pm 0,04^*$	$0,11 \pm 0,02^*$
12 месяцев	VII гр. (n=45)	$0,78 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,07$
	VIII гр. (n=45)	$0,71 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,05$
	IX гр. (n=44)	$0,73 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,02$
	X гр. (n=98)	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,12 \pm 0,03^*$

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p < 0,005$)

Это исследование еще раз подтверждает положительный неконтрацептивный терапевтический эффект КОК на вагинальный гомеостаз, способствующий восстановлению оксидативных и защитных потенций данной системы.

3.4.3.3. Цитокиновая активность вагинального секрета в процессе терапии

Анализ динамики противовоспалительного индекса на фоне применения комбинированной оральной контрацепции, проводившийся через 6 и 12 месяцев

после начала приема КОК, выявил снижение на полугодовом сроке ПВИ (в среднем в 2,7 раза) во всех группах женщин, принимающих оральную контрацепцию: в VII группе до 0,50 у.е., в VII и VIII группах до 0,80 и 0,69 у.е. (в X группе ПВИ увеличился со 1,88 до 2,21 у.е.) (табл. 3.74, рис. 3.42).

Таблица 3.74. Динамика концентрации цитокинов в вагинальном секрете ($M \pm m$; P) (неконтрацептивные эффекты КОК) (pg/ml)

		IL-6	IL-10
до КОК	VII гр. (n=45)	104,3±7,1	52,7±3,2
	VIII гр. (n=45)	96,8±6,4	66,1±4,5
	IX гр. (n=44)	112,6±6,2	59,3±5,8
	X гр. (n=98)	107,4±5,5	57,2±4,6
1 месяц	VII гр. (n=45)	59,4±3,8	113,8±11,4
	VIII гр. (n=45)	71,3±4,4	89,4±7,7
	IX гр. (n=44)	66,1±3,6	96,1±6,9
	X гр. (n=98)	116,5±6,8*	52,6±3,8*
6 месяцев	VII гр. (n=45)	56,2±3,4	117,2±14,6
	VIII гр. (n=45)	71,8±3,2	92,7±9,2
	IX гр. (n=44)	82,1±3,5	106,1±10,5
	X гр. (n=98)	121,3±5,9*	51,3±5,6*

«*» соответствует статистически значимому различию показателей в группах принимающих и не принимающих КОК через 6 и 12 месяцев, ($p < 0,005$)

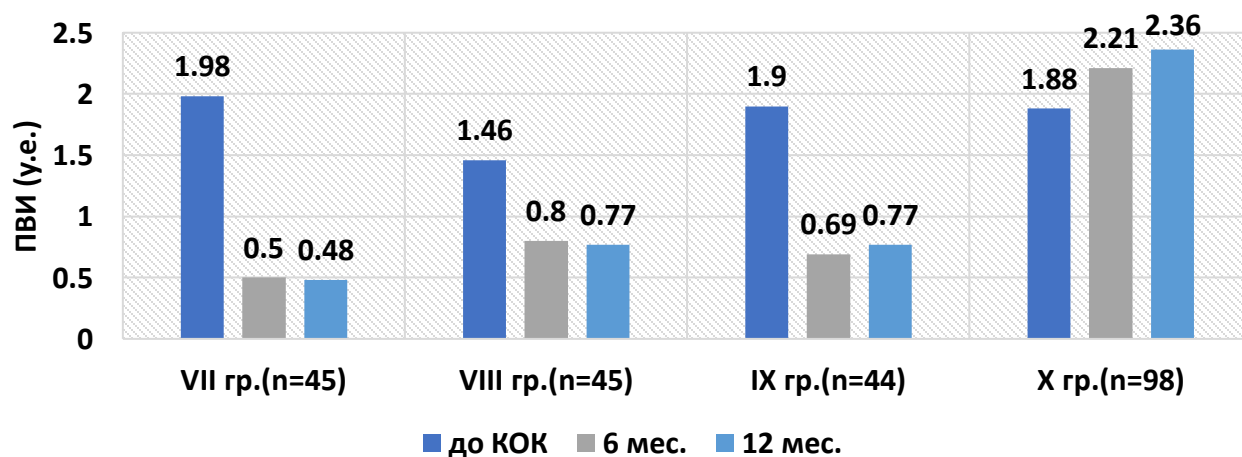


Рисунок 3.42. Динамика противовоспалительного индекса

На годовом сроке в группах женщин, принимавших КОК (VII–IX) ПВИ еще больше снизился – в среднем до 0,67 у.е. (в X группе данный показатель

повысился до 2,36 у.е.). При этом наиболее низкие цифры ПВИ зарегистрированы в VII группе: на 6 месяце приема КОК с эстрадиола валератом и диеногестом – 0,50 у.е., на 12 месяцах - 0,48 у.е.

Таким образом, в ходе проведенной оценки влияния различных видов деконтаминационной и контаминационной терапии, а также неконтрацептивных эффектов КОК на локальный иммунный статус пациенток со смешанным дисбиозом и хроническим кандидозом выявлено, что стандартная терапия, и лечение с включением различных видов иммуномодулирующих и способствующих ускорению репаративных процессов в тканях, способствуют лишь временному улучшению местных гомеостатических реакций. Комбинированные оральные контрацептивы с этинилэстрадиолом способствуют улучшению показателей локального иммунного статуса, контаминации влагалища нормальной микрофлорой, что в дальнейшем уменьшает количество рецидивов заболевания. Некоторое преимущество в неконтрацептивных эффектах перед другими КОК показал препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, что вероятно в связи с особенностями фармакодинамики и способностью эстрадиола валерата конкурентно напрямую воздействовать на клетки-мишени суммарно с эндогенным эстриолом, что обеспечивает, совместно с диеногестом, имеющем минимальный антиэстрогенный эффект, более эффективное воздействие на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии с поддержкой влагалищного нормоценоза.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

В структуре гинекологической патологии вагинальные дисбиозы и неспецифические инфекционные заболевания влагалища (НИЗВ) находятся на одной из лидирующих позиций. Проблемы НИЗВ в настоящее время пересматриваются с современных позиций этиологии и патогенеза заболеваний, протекающих при участии условно-патогенной микрофлоры. Серьезным вопросом является изучение взаимодействия микроорганизмов в смешанных популяциях, так как в организме пациента наиболее часто выявляется не чистая культура микроба, а сочетание различных инфекционных агентов, как условно-патогенных, так и сапрофитов. При этом изменяется патогенез заболевания - усиливается вирулентность симбионтов, падает чувствительность к антибактериальным средствам, образуется смешанная биопленка на слизистых оболочках, снижается локальный иммунитет и др. Длительное, малосимптомное течение заболевания, хронизация процесса, снижение эффективности терапии – это не полный список последствий участия кандидиинфекции в симбиозе с условно-патогенной микрофлорой. Взаимоотношения грибов рода *Candida spp.*, условно-патогенной и патогенной микрофлоры недостаточно изучены, возможны как антагонистические, так и синергидные реакции, в зависимости от вида микрофлоры, и других разнообразных факторов внешней и внутренней среды. Декомпенсированные формы вагинальных дисбиозов с сочетанием аэробной и анаэробной микрофлоры сопровождаются истощением локальных факторов резистентности, снижением воспалительных реакций, при этом вовлечение в инфекционный процесс *Candida spp.* способствует образованию бактериально-грибковых ассоциаций с формированием биопленок и изменению клинической симптоматики. Таким образом, присутствие *Candida spp.* при выявлении смешанных дисбиозов диктует необходимость своевременного комплексного лечения антимикотиками с учетом их спектра действия и чувствительности к ним грибов. Обобщение многолетних исследований НИЗВ

выявило нерешенность многих вопросов данного заболевания, что связано с продолжающимися изменениями этиологии, клинических проявлений, склонностью к рецидивированию и возникающих, в связи с этим трудностей в диагностике и лечении, что определило наш интерес к этой проблеме.

Гетерогенность предикторов дисбиотических и воспалительных процессов, таких как состояние локального иммунитета, микробиоценоза, гормонального статуса, психосоциальные, фенотипические факторы позволяют рассматривать данную патологию, как мультифакториальное заболевание. Учитывая данный факт, различный видовой состав вагинальной микрофлоры, можно сказать, что здесь не последнюю роль играют региональные особенности распространения и течения дисбиозов и неспецифических воспалительных заболеваний влагалища. В настоящее время в большинстве регионов РФ обследование на наличие условно-патогенной микрофлоры не является скрининговым, а адекватное обследование не всегда валидное, зато весьма дорогостоящее, что не позволяет эффективно проводить санацию мочевого тракта женщины. В связи с этим нами проведен ретроспективный анализ эпидемиологической обстановки в плане распространения неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у жительниц Краснодарского края в отдельном регионе (Краснодарский край) за пятилетний период (2015–2019 гг.), который позволил оценить распространенность различных форм НИЗВ у женщин, уровень их диагностики и лечения, меры профилактики, проводимые в регионе - первый этап исследования. Были рассчитаны показатели: уровень заболеваемости НИЗВ взрослого женского населения Краснодарского края (по сравнению с общероссийскими); общая структура заболеваемости НИЗВ и уровень заболеваемости в зависимости от места проживания (городская, сельская местность); возрастные показатели заболеваемости и анамнестические данные пациенток; особенности региональных методов терапии. Интенсивный показатель заболеваемости женщин воспалительными болезнями женских

половых органов в Краснодарском крае составил в среднем за 5 лет - 2962 ± 60 (по РФ - 5591 ± 105) ($p < 0,05$). В течение 5 лет был проведен анализ 1283641 амбулаторных карт и чек-листов женских консультаций пациенток с инфекционной патологией влагалища и шейки матки, среди которых выявлено 81826 больных с диагнозами «Неспецифическое инфекционное заболевание влагалища», «Бактериальный вагиноз» (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища). Заболеваемость воспалительными болезнями женских половых органов на изучаемой территории составила в среднем за 5 лет $29,6 \pm 1,3$ случая на 1000 взрослого женского населения, что почти в 2 раза меньше, чем в среднем по Российской Федерации ($56,0 \pm 1,4\%$). Наиболее частой инфекционной патологией влагалища является вульвовагинальный кандидоз (54,9%) и неспецифические инфекционные заболевания влагалища в виде вульвовагинита и бактериального вагиноза (в сумме 66,7%). Общее число выявленных НИЗВ в Краснодарском крае составило в среднем 2122 ± 56 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$), при этом за 5 лет количество женщин с НИЗВ увеличилось в 1,2 раза (116%). Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость от нахождения пациенток в городе или в сельской местности, но, при этом, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению выявляемости случаев НИЗВ в сельской местности, что, скорее всего, свидетельствует об улучшении диагностики вагинальных инфекции в районах края. В среднем за 5 лет в городах края диагностировано НИЗВ 2281 ± 225 случаев на 100 тыс. женского взрослого населения, в сельской местности - 1714 ± 154 .

Социально-биологический «портрет» пациенток с диагнозом «Неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» составлен на фоне выборочного ретроспективного анализа 2096 амбулаторных карт женских консультаций Краснодарского края. Средний возраст пациенток, живущих в городах Краснодарского края, составил $21,1 \pm 4,3$, а сельских жителей $25,4 \pm 5,7$

лет, наибольшее количество НИЗВ приходится на возраст 17-25 лет (57,7% - городские жители, 56,0% - сельские), в следующие 10 лет (с 26 до 35 лет) происходит снижение количества НИЗВ (до 27,7% в городе и 30,0% на селе). Подавляющее большинство обследованных не имели высшего образования (89,0% городских и 90,4% сельских жителей), домохозяйками являлись 23,2% городских женщин и 66,2% сельских. Состоящих в браке пациенток сельской местности оказалось на 27,7% больше, чем жителей городов. Средний возраст менархе составил $12,4 \pm 1,3$ года у городских жительниц и $13,1 \pm 1,2$ года у сельских, средний возраст полового дебюта – $17,8 \pm 1,4$ года и $18,2 \pm 1,3$ года соответственно. Среднее значение интервала между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни у пациенток с НИЗВ - 3,0 (2,0–5,0) лет. Доминирующей гинекологической патологией являлись вульвовагинальный кандидоз ($79,0 \pm 2,6\%$), папилломавирусная и микоплазменная инфекции ($49,1 \pm 5,3\%$ и $26,1 \pm 2,1\%$). Таким образом Краснодарский край относится к регионам с высоким уровнем НИЗВ, проявляющемся часто вместе с половым дебютом и носит хронический характер. Принято считать, что развитие НИЗВ происходит у компрометированных пациенток (экстрагенитальные, гинекологические заболевания). По нашим данным, соматическая патология у пациенток с НИЗВ хоть и была выше общепопуляционной, но достоверных отличий при этом не было выявлено. Анамнестические данные по наличию инфекций, передаваемых половым путем, паритету, количеству осложнений гестации статистически достоверной разницы между сельскими и городскими жителями (пациентки с НИЗВ) не выявило.

Проведенный анализ амбулаторных карт пациенток с диагнозом «N89 - Бактериальный вагиноз», являющимся основным в нозологии НИЗВ, выявил преобладание верификации диагноза на основании жалоб (зуд, жжение - 61,4%, патологические бели - 58,2%, дискомфорт, диспареуния - 27,9%), характера выделений и микроскопического исследования вагинального отделяемого (в

среднем $77,2 \pm 5,4\%$), при этом дополнительные методы диагностики для соблюдения критериев Амсея проводилось лишь в примерно половине случаев (в среднем $42,9 \pm 10,6\%$), а молекулярно-биологические исследования с определением видового и количественного состава вагинальной микробиоты составляют $13,5 \pm 5,6\%$. Длительность заболевания НИЗВ составляла от 1 года до 12 лет (в среднем $3,6 \pm 2,4$ года), частота рецидивов была в среднем $4,1 \pm 1,9$ раз в год. При оценке микробиологического «вагинального портрета» пациенток с НИЗВ выявлено преобладание влагалищных дисбиозов с микст-инфекцией, сочетающей как анаэробную, так и аэробную микрофлору, часто сопровождающуюся кандидиинфекцией ($72,3 \pm 9,1\%$). Наиболее частыми представителями анаэробной микрофлоры являлись *Gardnerella vaginalis* ($88,5 \pm 10,3\%$), *Mobiluncus spp.* ($70,8 \pm 8,5\%$) и *Bacteroides spp.* ($49,2 \pm 6,8\%$). Среди аэробов преобладали *Corynebacterium spp.* ($58,3 \pm 7,1\%$), *Staphylococcus epidermidis* ($56,9 \pm 9,4\%$), *Streptococcus spp.* ($51,7 \pm 6,8\%$), *Enterococcus spp.* ($49,2 \pm 6,1\%$) и *Staphylococcus spp.* ($48,4 \pm 5,5\%$). Наиболее часто в терапии НИЗВ применялись комбинированные препараты, в состав которых входят антибиотик, производное имидазола и антимикотическое средство ($68,8 \pm 21,1\%$).

Сравнительное изучение особенностей территориального распределения частоты НИЗВ в условиях каждого из 47 административных районов Краснодарского края. В позволяет с помощью математико-статистического метода оценки колебаний ряда и типичных средних величин позволило установить 3 уровня заболеваемости НИЗВ, в соответствии с математическим анализом картографической распространённости заболеваемости НИЗВ было выделено 3 группы районов края: низкий уровень НИЗВ - 6 районов (до 1500 на 100 тыс. женского населения), умеренный уровень - 16 районов с уровнем заболеваемости ниже среднего краевого показателя (от 1500 до 2000), высокий уровень НИЗВ - 23 района с показателем заболеваемости от 2000 и выше на 100 тыс. женского населения.

В рамках проспективного анализа пациенток ($n=300$) с вагинальным дисбиозом, сочетанным с хроническим генитальным кандидозом (ВД+ХГК) проведено социально-anamnestическое, клиническое, микробиологическое, иммуноцитобиохимическое исследование. Сексуальное поведение в исследуемой группе не выявило статистически значимых отличий по большинству признаков от группы контроля ($p>0,05$). Клинический «портрет» пациенток с ВД+ХГК выявил анамnestические провоцирующие факторы, к которым относятся: применение антибактериальных препаратов, местных антисептиков (37,3%), спермицидов (19,7%) и различные изменения пищевого и алкогольного поведения, и недостоверная связь заболевания со сменой полового партнера (7,7%) или наличием нескольких половых партнеров (7,0%).

Клиническая картина при ВД+ХГК отличалась в зависимости от доминирования той или иной микрофлоры: преобладание облигатно-анаэробных бактерий приводило к появлению бело-серых (69,4%) гомогенных чаще обильных (78,3%) выделений с отсутствием гиперемии слизистой, положительным аминотестом и щелочной pH вагинального отделяемого (5,0-6,0) – 48,0%; преобладание факультативно-анаэробных микроорганизмов – желто-зеленые обильные гнойвидные (20,3%) или сливкообразные (41,4%) выделения из половых путей с выраженной воспалительной реакцией слизистой влагалища (29,3%), отрицательным аминотестом и щелочной (4,6-5,0) pH (23,3%); доминирование картины хронического вульвовагинального кандидоза – бело-серые творожистые (38,3%) или сливкообразные (41,4%) выделения с образованием пленки, плотно прикрепленной к стенкам влагалища, отеком (61,3%) и гиперемией слизистой (39,7%), отрицательным аминотестом и кислой (менее 4,0) – 9,7% или слабощелочной (4,6-5,0) pH – 23,3%.

Среднее значение влагалищной pH было на уровне $4,9\pm 1,7$, положительные аминотесты определены у 61,3% исследуемых, что показывает преобладание ощелачивания влагалищной среды на фоне присутствия

анаэробной условно-патогенной микрофлоры несмотря на наличие признаков хронического кандидоза. Условно-патогенная микрофлора, в основном, была представлена *Gardnerella vaginalis* (67,7%), *Mobiluncus spp.* (51,3%) и *Bacteroides spp.* (49,0%). Преобладающими аэробными микроорганизмами были грамположительные (55,7%) и грамотрицательные кокки (47,3%), при этом соотношение кокковых и палочковидных форм бактерий в контрольной группе было 1:4,2, а в группе наших пациенток - 1:1,5. Количество условных нормоценозов (ПЦР) не превышало 8,0%, остальные 92,0% пациенток имели умеренный (59,7%) или выраженный (32,3%) дисбиоз. Выраженный дисбиоз в 71,3% случаев был обусловлен доминированием облигатных анаэробов в составе микробиоценоза, в то время как при умеренном дисбиозе преобладали факультативные анаэробы (аэробы), то есть при ВД+ХГК на фоне обязательного присутствия *Candida spp.* наиболее часто выявляется микрофлора, ответственная за выраженные проявления анаэробных дисбиозов, реже встречалась аэробная грамвариабельная микрофлора, при которой наблюдался умеренный дисбиоз с более выраженной клинической картиной. Наиболее частым этиологическим фактором ХГК остается *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях - 73,0%), *non-albicans* штаммы включали *C. glabrata* (22,0%), *C. parapsilosis* (12,3%), *C. tropicalis* (6,7%), *C. krusei* (2,7%) и *C. kefyr* (1,3%) - всего 44,7%. Наиболее чувствительной *Candida spp.* оказалась к миконазолу ($95,6 \pm 4,1\%$) и эконазолу ($94,7 \pm 4,8\%$). Среди лактобактерий в контрольной группе наиболее распространенными оказались «конкурентные» типы (в среднем $29,3 \pm 20,0\%$) - *L. jensenii* (46,7%) и *L. rhamnosus* (33,3%), В группе женщин, больных ВД+ХГК «конкурентные» типы лактобактерий составляли в среднем $2,5 \pm 1,8\%$, а «слабоконкурирующие» - $2,6 \pm 2,0\%$ (наиболее часто обнаруживались *L. iners* (9,7%) и *L. vaginalis* (5,3%)). Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в контрольной группе составило 9,9, а в основной 0,9.

Проведенное клиническое и микробиологическое исследование выявило, что ВД+ХГК трудно диагностируются из-за наличия разнообразной с отсутствием специфических симптомов клинической картины, что затрудняет определение нозологической формы заболевания.

Для оценки эффективности различных методов лечения ВД+ХГК все пациентки были разделены на 6 репрезентативных групп: I группа (n=50) – деконтаминационная терапия (клиндамицин + метронидазол + миконазол); II группа (n=50) - деконтаминационная терапия + препарат, содержащий киназные ингибиторы (глицирризиновая и липотейхоевая кислоты); III группа (n=50) – деконтаминационная терапия + аминодигидрофталазиндиона натрия; IV группа (n=50) – деконтаминационная терапия + «Кандином® Complex Gel»; V группа (n=50) – деконтаминационная терапия + рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$; VI группа (n=50) – комбинированный противомикробный препарат для местного применения, содержащий орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол. Контаминация во всех группах проводилась пробиотиком, содержащим культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. Динамика клинической картины у больных с ВД+ХГК показала исчезновение клинической симптоматики через 5 дней после окончания терапии у 88,0% женщин I группы, во II группе на этом сроке отмечена аналогичная динамика – субъективная симптоматика осталась у 10,0% женщин. В остальных группах также на пятидневном сроке мониторинга субъективная симптоматика между группами также достоверно ($p > 0,05$) не отличалась. В III группе отсутствие симптомов выявлено у 90,0% пациенток, в IV и V группах соответственно 88,0–90,0%. В VI группе женщин с отсутствием жалоб было несколько больше - 94,0%, что, возможно, объясняется присутствием небольших количеств кортикостероидного компонента в используемом препарате. Это исследование подчеркивает факт о правильности выбора деконтаминационной и контаминационной терапии в исследуемых группах. Введение дополнительных

препаратов в лечебном комплексе направлено на нивелирование рецидивов заболевания. Через 1 месяц после окончания терапии у пациенток большинства групп клиническая ситуация практически не изменилась. Так в I группе количество женщин с отсутствием каких-либо специфических жалоб составило также 88,0%, во II группе повысилось количество пациенток с отсутствием жалоб - 94,0%, что можно объяснить стимуляцией дефензивами, активирующимися под воздействием киназных ингибиторов репаративных процессов в слизистой влагалища и некоторой стимуляцией локального противомикробного иммунитета. В III группе количество клинически «вылечившихся» женщин не изменилось - 90,0%, а в IV количество пациенток без жалоб составило 96,0%, что, по-видимому, объясняется влиянием препарата «Кандинорм®» на вагинальную биопленку и прямым антимикотическим действием. В V группе с включением в классическую схему лечения интерферона $\alpha 2\beta$, одним из основных эффектов которого считается активация макрофагального звена иммунитета, количество пациенток без клинических жалоб возросло – 92,0%, а в IV группе снизилось – 86,0%. При полугодовом мониторинге (6 месяцев после окончания лечения) у 24,0% пациенток I и 20,0% II группы возобновились характерные жалобы. В III и IV группах клиническая эффективность на этом сроке составила 78,0%, при этом в III группе основными жалобами были зуд, жжение в области наружных половых органов (14,0%) и обильные «творожистые» бели (16,0%), а в IV группе – «сливкообразные» выделения из половых путей с неприятным запахом (20,0%). В V группе количество пациенток без жалоб также уменьшилось – 84,0%, а в IV клиническая эффективность составила 72,0%. Объективное гинекологическое исследование находилось в прямой зависимости от жалоб пациенток и подтвердило данные субъективной симптоматики. Таким образом, наибольшую клиническую эффективность пациенток с бактериально-кандидозным вагинальным дисбиозом показали группы в которых, кроме контаминационной

и деконтаминационной терапии, применялся рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$ (V группа) (средняя эффективность составила $88,35 \pm 4,5\%$) и глицирризиновая с липотейхоевой кислотой (II группа) (средняя эффективность - $87,65 \pm 3,5\%$) ($p < 0,05$). Остальные группы по критериям клинической эффективности расположились в следующем порядке: IV группа - $86,8 \pm 4,2\%$; III группа - $86,0 \pm 5,0\%$; VI группа - $84,0 \pm 4,0\%$; I группа - $83,35 \pm 5,5\%$. Необходимо отметить, что, несмотря на разные схемы лечения, разброс клинической эффективности не превышал $5,0 \pm 2,5\%$. И самое главное, что, несмотря на проведенную в исследовании терапию ВД+ХГК, длительного (более 6 месяцев) клинического излечения без рецидивов удалось достичь лишь у 22,7% женщин. У остальных пациенток наблюдались рецидивы заболевания с похожей клинической и микробиологической картиной, в связи с чем возникла необходимость в повторной деконтаминационной и контаминационной терапии.

Микробиологический контроль излеченности (аминотест, рН вагинального секрета, бактериоскопия вагинальных мазков, ПЦР-диагностика, посев и влагиалища на грибы рода *Candida spp.*, определение состава лактофлоры) проводился через 1 и 6 месяцев после терапии. Через 1 месяц после окончания лечения среднее значение рН в группах достигло значений нормы - $4,1 \pm 0,7$ (I группа - снизилось с $5,2 \pm 0,9$ до $4,4 \pm 0,6$, II группа - с $4,9 \pm 0,5$ до $4,0 \pm 0,4$, III – с $5,1 \pm 1,0$ до $3,9 \pm 0,6$, IV – с $4,8 \pm 0,7$ до $3,7 \pm 0,8$, V – с $4,7 \pm 0,5$ до $4,1 \pm 0,5$ и VI группа - с $5,0 \pm 0,8$ до $3,9 \pm 0,7$), а положительные аминотесты в группах определены у 4,3% пациенток. Через 6 месяцев среднее рН в группах также не выходило за пределы нормы - $4,2 \pm 0,4$, а количество пациенток с положительным аминотестом возросло до 24,0%. При этом различия между исследуемыми группами по уровню рН и количествам положительных аминотестов на всех сроках мониторинга были статистически не достоверны, что свидетельствует о почти одинаковой эффективности при отдаленном исследовании классической терапии и включения в лечение препаратов,

воздействующих на бактериальную пленку, биологически активных добавок и иммуномодуляторов. Вагинальный клеточный состав пациенток с ВД+ХГК до лечения имел следующие параметры: количество лейкоцитов (КЛ) – $12,1 \pm 4,8$, количество эпителиальных клеток (КЭК) – $14,4 \pm 2,7$, сумма клеток (СК) – $26,5 \pm 4,9$ и цитологический коэффициент (ЦК) – $0,8 \pm 0,1$. Через месяц во всех группах на фоне снижения лейкоцитарной реакции влагалища произошло уменьшение клеток слущенного эпителия (среднее значение СК $6,0 \pm 2,1$ и ЦК $1,4 \pm 0,2$), что свидетельствует об активации репаративных процессов во влагалище. Наиболее низкой СК и высокой ЦК были во II группе – $8,1 \pm 0,6$ и $1,5 \pm 0,2$ соответственно (глицерризиновая и липотейхоевая кислоты, стимулируя выработку дефензинов, активируют репаративные процессы и локальный противомикробный иммунитет), но эти данные не были статистически достоверными ($p > 0,05$). Через 6 месяцев вновь зарегистрировано, хоть и не достигшее исходных значений повышение СК ($5,6 \pm 1,4$) и уменьшение до значений меньше 1,0 ЦК ($0,9 \pm 0,1$), различия между группами также не были достоверными ($p > 0,005$). До начала терапии в группах общая микробная обсемененность (ОМО) с превалированием большой и массивной составляло 87,0%, через 1 месяц ОМО составила в среднем 7,3% от исходного уровня, через 6 месяцев – 22,4% (медиана годовой инфекционной нагрузки составила 37,3%) без достоверных ($p > 0,05$) различий между группами. Если до лечения бактериоскопическая оценка состояния микрофлоры влагалища (критерии Hay/Ison) показывала 3 степень (бактериальный вагиноз) у 56,3% и 4 степень (аэробный вагиноз) у 34,0% женщин, то через 1 месяц среднее их количество в шести группах составило: 3,7% – «бактериальный вагиноз» и 2,3% – «аэробный вагиноз». Наибольшее и недостоверное ($p > 0,05$) количество вагинальных мазков, соответствующего понятию «норма» (1 степень) выявлено во II ($89,7 \pm 3,8\%$) и V ($88,9 \pm 3,5\%$), наименьшее в I ($84,1 \pm 3,2\%$) и III ($85,4 \pm 3,1\%$)

группах. В течение полугодового наблюдения среднее количество мазков, отвечающим понятию «бактериальный вагиноз», было 7,9%, «аэробный вагиноз» выявлен у 6,0% пациенток. Наибольшее количество мазков с нормальной микроскопической картиной выявлено также во II ($74,4 \pm 3,3\%$) и V ($71,6 \pm 3,1\%$) группах. Достоверной разницы между группами ($p < 0,05$) в динамической оценки бактериоскопии микрофлоры влагалища выявлено не было. Если до начала лечения в среднем во всех группах наличие лактобактерий определялось лишь у $35,3 \pm 4,2\%$ обследованных и, в большинстве случаев, их количество не превышало 5 в поле зрения, то через 1 месяц после лечения среднее количество мазков с нормальным количеством *Lactobacillus spp.* определялось у $88,6 \pm 5,9\%$ пациенток, а через полгода – у $69,5 \pm 4,2\%$. Условно-патогенная микрофлора, была представленная до лечения в основном *Gardnerella vaginalis* ($67,7 \pm 5,1\%$), *Mobiluncus spp.* ($51,3 \pm 4,7\%$) и *Bacteroides spp.* ($49,0 \pm 4,9\%$). Через 1 и 6 месяцев после окончания лечения количество *Gardnerella vaginalis* составило в среднем по группам $7,1 \pm 1,2\%$ и $15,6 \pm 2,4\%$; *Mobiluncus spp.* - $7,0 \pm 1,2\%$ и $16,8 \pm 2,4\%$; *Bacteroides spp.* – $5,4 \pm 1,1\%$ и $13,6 \pm 1,2\%$ соответственно. Корреляционный анализ по Спирмену установил прямую средней силы связь лишь между средним количеством условно-патогенных микроорганизмов на 1 месяце мониторинга во II и V группах для *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus spp.* ($r_s = +0,35$; $p < 0,05$), где зафиксированы достоверные различия по эффективности терапии (II группа - $4,9 \pm 0,7\%$ *Gardnerella vaginalis* и $4,4 \pm 0,7\%$ *Mobiluncus spp.*; V группа - $5,0 \pm 0,9\%$ *Gardnerella vaginalis* и $4,1 \pm 0,6\%$ *Mobiluncus spp.*). На полугодовом сроке мониторинга достоверных различий между группами не было выявлено ($p > 0,05$). Средний показатель выявляемости *Candida spp.* через 1 месяц составил $10,2 \pm 2,0\%$, через 6 месяцев - $19,3 \pm 3,1\%$. До лечения преобладающими аэробными микроорганизмами были грамположительные ($55,7\%$) и грамотрицательные кокки ($47,3\%$). Через 1 и 6 месяцев после лечения во всех группах доминировала, как уже было сказано,

палочковая лактофлора - $88,6 \pm 5,9\%$ и $69,5 \pm 4,2\%$. Таким образом, по результатам бактериоскопического исследования вагинальных мазков, доказана эффективность контаминационной и деконтаминационной терапии пациенток с ВД+ХГК достоверно не отличающаяся между группами. При этом, если на 1 месяце мониторинга средняя эффективность лечения оставалась достаточно высокой достигая почти 90%, то на 6 месяцах во всех группах в среднем в 75% эффекты от предлагаемой терапии нивелировались и произошла повторная контаминация условно-патогенной микрофлорой на фоне снижения количества лактобактерий, то есть возник рецидив заболевания, при это не выявлена существенная разница между классической терапией смешанного бактериально-кандидозного дисбиоза и большинством видов иммуномодулирующих и биологически активных препаратов.

Интерпретация результатов тестирования ПЦР-РВ-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» для определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) с расчетом трех коэффициентов соотношений показало, что КС1 до начала лечения в среднем во всех группах был 0,45 (КС1<0,5 - бактериальный вагиноз); КС2 – 1,55, а КС3 – 0,8 (дисбиоз неуточненной этиологии) при общем количестве ДНК бактерий более 10^6 ГЭ/мл. То есть вычисленные коэффициенты свидетельствуют о наличии смешанного вагинального дисбиоза с выраженным снижением лактофлоры и преобладанием анаэробной микрофлоры. Через 1 месяц после терапии в группах КС1 в среднем был равен 3,55 (2,9–4,8) (КС1>1 – бактериальный вагиноз не установлен), КС2 – 0,2 (0,1–0,3) (нормальное количество лактобактерий на фоне снижения УПМ), КС3 – 0,8 (0,4-1,0) (преобладание анаэробных микроорганизмов над другой УПМ). Через 6 месяцев среднее КС1 в группах снизилось, но практически во всех группах (кроме III и IV) не вышло за пределы нормальных значений (КС1>1) и составляло 1,1 (0,8-1,5), КС2 увеличился в 3 раза – 0,65, но не вышел

за пределы нормы и КСЗ составил в среднем 0,7. Таким образом расчет трех коэффициентов соотношений удобен в клинической практике для постановки правильного диагноза, назначения адекватного лечения и контроля его эффективности. При этом специфичность и чувствительность «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» сравнима с другими современными ПЦР-системами при большей точности постановки диагноза и лучшей экономической эффективности. В данном случае расчет коэффициентов показал, что предлагаемая терапия на месячном сроке мониторинга была эффективной во всех группах (достоверной разницы между группами не было - $p > 0,05$), при наблюдении в течение 6 месяцев выявлено достоверное ($p < 0,05$) ухудшение микробиологической картины за счет роста, в основном, анаэробной микрофлоры и снижения количества лактобактерий.

На месячном сроке мониторинга *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях) продолжала выявляться в клинически значимых концентрациях у 8,3% пациенток, то есть уменьшилась в 8,8 раза, а через 6 месяцев таких женщин стало 20,7% – увеличилось в 2,5 раза, причем чаще всего эти грибы выявлялись у пациенток с одновременно детектированными ассоциациями УПМ. *C. glabrata* и *C. parapsilosis* на этом сроке выявлены лишь у 2,0% пациенток, остальные виды грибов также не имели клинического значения при годичном наблюдении. То есть, с одной стороны, был сделан правильный выбор фунгицидных препаратов, с другой – эффекты их были временные из-за вновь возникающих нарушений вагинального гомеостаза. Также через 1 месяц после проведения терапии повысилось число «конкурентных» штаммов лактобактерий в среднем до 93,6% (в основном за счет *L. rhamnosus*), через 6 месяцев их количество уменьшилось до 75,6%. По-видимому, смена доминирующей лактофлоры, в первую очередь, обусловлена использованием в качестве контаминационной терапии пробиотика, содержащего культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus*. Преобладающий штамм среди

«слабоконкурирующих» лактобактерий - *L. iners*, который до лечения составлял 9,7%, через 1 месяц уменьшился до 4,0% (в 2,4 раза), а через 6 месяцев возрос до 5,6%. Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в группах до лечения составляло 0,9, через 1 месяц 23,4, через 6 месяцев 13,5.

Таким образом, при комплексном анализе микробиологической эффективности у пациенток с ВД+ХГК определено, что на месячном сроке мониторинга она в среднем составила $89,3 \pm 5,2\%$ (по критериям общей микробной обсемененности $91,6 \pm 6,1\%$; критериям Nay/Ison – $93,3 \pm 4,7\%$; нивелированию грибов рода *Candida* – $89,2 \pm 4,4\%$; нормализации микрофлоры при умеренных и выраженных вагинальных дисбиозах (ПЦР-РВ) – $86,7 \pm 3,9\%$). На шестимесячном сроке эффективность снизилась и составила в среднем $27,5 \pm 9,2\%$, то есть у 72,5% пациенток возникали рецидивы заболевания. Подавляющее количество микробиологических исследований, несмотря на разные схемы лечения, не выявило достоверной разницы (критерии Фишера, корреляционный анализ Спирмена) в микробиологической эффективности между исследуемыми группами пациенток (разброс, как и в клинической эффективности не превышал $5,1 \pm 1,9\%$), поэтому возможно применение любых, приведенных в этом исследовании схем терапии в зависимости от экономической целесообразности и комплаентности.

Сравнительная цитобиохимическая и иммунологическая эффективность терапии пациенток с ВД+ХГК показала, что ЭПР сигналы спинмеченных пероксидорадикалов (LOO-) на месячном сроке уменьшилась в среднем во всех группах в 3,3 раза (с $4,9 \pm 1,3$ до $1,5 \pm 0,6$) ($p < 0,05$), супероксидрадикалов (O₂-) в 7,5 раз (с $3,0 \pm 0,8$ до $0,4 \pm 0,2$), оксида азота (NO) в 1,9 раз (с $5,05 \pm 1,1$ до $2,6 \pm 0,7$), то есть все параметры достигли практически уровня контроля. Через 6 месяцев после окончания терапии, на фоне появившихся в группах рецидивов заболевания, также было выявлено ухудшение, хоть и не достигшее исходного

уровня, окислительных процессов во влагалище: интенсивность ЭПР сигнала спинмеченных пероксидорадикалов (LOO-) возросла в среднем во всех группах в 2 раза (с $1,5 \pm 0,6$ до $3,0 \pm 1,1$), супероксидрадикалов (O_2^-) в 3 раза (с $0,4 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,4$), оксида азота (NO) в 1,5 раза (с $2,6 \pm 0,7$ до $3,8 \pm 1,1$) ($p < 0,05$). Это показывает, что проведенная терапия способствует временному восстановлению ее локальных дефектных потенциалов за счет нивелирования воздействия УПМ на слизистую влагалища. Активность лизоцима вагинальной жидкости через 1 месяц после окончания терапии во всех группах практически достигла значений контроля ($0,72 \pm 0,031$ мкг/л) – повысилась в 3 раза с $0,21 \pm 0,07$ до $0,63 \pm 0,04$ мкг/л ($p < 0,05$), а концентрация sIgA повысилась в среднем в 5,2 раза – с $0,048 \pm 0,04$ мг/л до $0,25 \pm 0,04$ мг/л; через 6 месяцев во всех группах выявлено снижение показателей лизоцима вагинального секрета до $0,32 \pm 0,03$ мкг/л (в 2 раза) (что, скорее всего, связано со снижением числа кислотообразующих лактобактерий и расход фермента на подавление бактериальной микрофлоры), а концентрация sIgA хоть и не достигла изначальных значений, но снизилась в 2,3 раза (в среднем $0,11 \pm 0,03$ мг/л). Противовоспалительный индекс (ПВИ) вагинального секрета (IL6/IL10) у больных ВД+ХГК составлял 3,4 у.е. (в группе контроля - 0,9 у.е.), на четырехдневном сроке после проведенного лечения концентрация ПВИ снизился до 0,3 у.е. (при этом если в V группе он был 0,2 у.е., то в I и IV группах - 0,7, II и III группе - 0,6, IV – 0,8 у.е.). Через месяц средний ПВИ по группам составил 1,6 у.е. (наиболее низким он зарегистрирован в V – 1,0 и во II группах – 1,3 у.е., наиболее высоким в IV – 2,3 и VI группах – 2,0 у.е.) (достоверная ($p < 0,05$) разница в цифрах ПВИ отмечена лишь для V группы). Таким образом, применение в комплексной деконтаминационной и контаминационной терапии женщин с ВД+ХГК наряду с иммуномодулирующей и антиоксидантной индуцировало временное фазное

повышение провоспалительных цитокинов вагинального секрета с последующим снижением их концентраций до контрольных значений и ниже.

Несмотря общий итог терапии ВД+ХГК с применением различных дополнительных лекарственных средств, через 6 месяцев поле лечения был подтвержден факт рецидивов заболевания, что потребовало проведения повторной деконтаминационной и контаминационной терапии, которая с учетом полученных нами данных, была проведена на фоне использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Большинство наших пациенток ($n=134$) после проведенной деконтаминационной и контаминационной терапии имела необходимость контрацепции, и им были назначены КОК. В зависимости от назначаемого препарата пациентки были разделены на три группы: VII группа ($n=45$) - четырехфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом; VIII группа ($n=45$) - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг и диеногестом 2 мг; IX группа ($n=44$) - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг. Пациентки, отказавшиеся от гормональной контрацепции, были выделены в X группу ($n=98$). Определенное количество пациенток ($n=68$) отказалось от дальнейшего участия в исследовании. Наблюдение за обследуемым контингентом велось в течение 1 года - оценивалось количество клинических рецидивов, состояние локального иммунитета и вагинального микробиоценоза (6 и 12 месяцев). Наибольшую клиническую эффективность (субъективные и объективные симптомы вульвовагинита) пациенток с ВД+ХГК показала группа, в которой, кроме контаминационной и деконтаминационной терапии, проводилась контрацепция четырехфазным комбинированным оральным контрацептивом, содержащим эстрадиола валерат и диеногест (VII группа) (средняя эффективность составила $93,9 \pm 1,1\%$). У женщин, принимавших другие комбинации КОК (VIII и IX группы) средняя эффективность была практически одинаковой - $83,85 \pm 1,1\%$ и $83,9 \pm 1,1\%$, в X группе (отсутствие КОК) - $67,3 \pm 1,4\%$

($p < 0,05$). С одной стороны, приведенные данные свидетельствуют, что стандартная деконтаминационная и контаминационная терапия ВД+ХГК чаще всего приводит лишь к временному клиническому улучшению и нормализации вагинального микробиоценоза, и даже применение препаратов, которые, судя по множеству различных исследований, должны влиять на бактериально-грибковую биопленку, улучшить локальный иммунитет, достаточно быстро перестают оказывать свое терапевтическое действие. При этом одно из перспективных неконтрацептивных воздействий КОК, особенно содержащих эстрадиола валерат, которые способствуют улучшению пролиферативных процессов в вагинальном эпителии влагалища, тем самым опосредованно стимулируя локальные защитные реакции и нормализации микрофлоры. При этом, эстрадиола валерат, являющийся биоидентичным эндогенному эстрогену компонентом КОК, метаболизируется непосредственно до эстриола, который вместе с эндогенным эстриолом взаимодействует с клетками-мишенями и способствует более эффективному воздействию на пролиферацию эпителия влагалища.

Проведенное для изучения данных неконтрацептивных эффектов КОК комплексное микробиологическое исследование показало, что среднее значение рН влагалищного секрета у наших пациенток через 6 месяцев после применения частью пациенток КОК в этих группах составило $3,9 \pm 0,3$, а в X группе, женщины которой не принимали КОК, вышло за пределы нормы - $4,6 \pm 0,5$. Положительные аминотесты на данном сроке мониторинга в VII-IX группах определены в среднем у 8,9% пациенток, при этом в VII группе (четырёхфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом) не зарегистрировано ни одного положительного аминотеста (у женщин X группы выявлено 26,5% положительных аминотестов). Через 12 месяцев от начала приема КОК среднее рН составило $4,0 \pm 0,2$ (в X группе - $4,8 \pm 0,5$), количество пациенток с положительным аминотестом снизилось до 7,4%, а в VII группе до 2,2% (в X

группе выявлено 29,6% пациенток с положительными аминотестами). Корреляционный анализ по Спирмену установил среднюю прямую связь между VII-IX и X группами ($r_s=0,30$; $p<0,05$), что свидетельствует о достоверной эффективности КОК у пациенток с ВД+ХГК. При этом достоверных различий между VII, VIII и IX группами, несмотря на несколько более выраженные неконтрацептивные эффекты КОК в VII группе, не выявлено. Клеточный состав пациенток с ВД+ХГК через 6 месяцев после лечения имел следующие параметры количество лейкоцитов (КЛ) – $7,9\pm1,8$, количество эпителиальных клеток (КЭК) – $8,9\pm1,8$, сумма клеток (СК) – $16,8\pm3,9$ и цитологический коэффициент (ЦК) – $0,9\pm0,1$, через полгода после начала приема КОК в данных группах среднее значение СК составило $8,9\pm1,1$, а ЦК $1,35\pm0,15$, что свидетельствует об активации репаративных процессов в вагинальной области (при этом СК в X группе возросло до $20,6\pm2,5$, а ЦК снизилось до $0,8\pm0,1$, то есть СК группы без применения КОК было в 2,3 раза выше, а ЦК в 1,7 раза ниже чем в группах их принимающих). При годовом мониторинге клеточная картина вагинальной жидкости практически не изменилась – СК в VII-IX группах в среднем составил $10,0\pm0,3$, ЦК – $1,3\pm0,1$, а в X группе СК стал $23,6\pm2,4$ (в 2,4 раза выше) и ЦК остался прежним $0,8\pm0,1$. Установлена достоверная прямая средняя корреляционная связь ($r_s=0,30$; $p<0,05$) между группами, принимавшими (VII-IX) и не принимавшими (X) КОК. При этом также есть достоверные ($p<0,05$) различия между VII и VIII-IX группами – СК в VII группе после года приема КОК составил $8,3\pm1,1$, а в VIII и IX группах в 1,3 раза ниже, при этом ЦК также был выше в 1,5 раза. Это может говорить о некотором преимуществе четырехфазного КОК с эстрадиола валератом и диеногестом перед КОК с этинилэстрадиолом, вероятно за счет особенностей фармакодинамики эстрадиола валерата. Также выявлены достоверные ($p<0,05$) различия как между VII (средний годовой коэффициент ОМО – $19,3\pm4,6\%$) и VIII-IX группами ($28,45\pm3,75\%$), так и между VII-IX и X группами (средний

годовой коэффициент ОМО – $39,8 \pm 3,9\%$), то есть выявлена прямая зависимость в величине микробной обсемененности у женщин, принимавших и не принимавших КОК, и зарегистрирован более выраженный неконтрацептивный терапевтический эффект при использовании четырехфазного КОК.

Бактериоскопическая оценка состояния микрофлоры влагалища по критериям Hay/Ison через 6 месяцев после проведенной терапии в четырех группах показывала 3 степень (бактериальный вагиноз) у 19/232 (8,2%) и 4 степень (аэробный вагиноз) у 15/232 (6,5%) женщин. В группе женщин, принимавших КОК в течение года среднее количество мазков, отвечавших понятию «норма», было детектировано 69,6%, а без приема КОК – 53,1% (в 1,3 раза меньше). Установлена достоверная прямая средняя корреляционная связь ($rs=0,30$; $p<0,05$) между группами, принимавшими (VII-IX) и не принимавшими (X группа) КОК, при этом связь между VII-IX группами в динамической оценки бактериоскопии микрофлоры влагалища была недостоверной ($p>0,05$). Через 6 месяцев после окончания лечения в среднем во всех четырех группах пациенток наличие *Lactobacillus spp.* (более 10 в поле зрения) определялось в среднем у 73,7%, через 6 месяцев от начала приема КОК среднее количество мазков с нормальным количеством *Lactobacillus spp.* в VII-IX группах визуализировалось у 85,1% (VII группа – 93,3%, в VIII – 84,4% и IX – 77,2%), а через год – у 88,8% пациенток (VII группа – 95,5%, в VIII – 86,7% и IX – 84,1%). В X группе нормальным количеством *Lactobacillus spp.* определялось на полугодовом сроке наблюдения у 66,3% и годичном – у 62,2% пациенток. Через 6 и 12 месяцев после начала приема КОК количество *Gardnerella vag.* составило в среднем по трем группам 3,7% и 4,5%; *Mobiluncus spp.* – 4,5% и 6,0%; *Bacteroides spp.* – 5,2% и 6,0% соответственно, при этом в VII группе «ключевых клеток» не выявлено при годовом мониторинге, что коррелировало с динамикой критериев вагинального дисбиоза Hay/Ison. В X группе *Gardnerella*

vag. на полугодовом и годовом сроках выявлена у 18,4% и 21,4% пациенток, *Mobiluncus spp.* - 19,4 и 22,4%, *Bacteroides spp.* - 17,3 и 26,5% соответственно. Корреляционный анализ по Спирмену установил прямую средней силы связь лишь между средним количеством условно-патогенных микроорганизмов на годовом сроке мониторинга между группами, принимавшими (VII-IX) и не принимавшими (X) КОК ($rs=+0,35$; $p<0,05$), где зафиксированы достоверные различия – положительное неконтрацептивное воздействие КОК на микрофлору влагалища с уменьшением количества условно-патогенной микрофлоры в среднем для *Gardnerella vag.* – в 4,7 раза, *Mobiluncus spp.* – 3,7 раза, *Bacteroides spp.* – 4,4 раза ($p<0,05$). Через 6 месяцев от начала приема КОК показатель выявляемости *Candida spp.* в VII–IX группах составил 10,4%, через 12 месяцев – 11,9%, в X группе на этих же сроках *Candida spp.* определялась, соответственно, в 21,4 и 23,5%. При этом, несмотря на двухкратное увеличение количества кандиданосителей среди пациенток X группы по сравнению с группами, принимавшими оральную контрацепцию, прямой связи между ними не выявлено ($rs=-0,30$; $p>0,05$). Таким образом, данные бактериоскопии влагалищных мазков подтверждают положительное неконтрацептивное действие КОК на вагинальный микробиоценоз способствующей эффективной контаминацией влагалища лактофлорой и уменьшению количества УПМ, отвечающей за развитие вагинальных дисбиозов, неспецифических вагинитов, а также хронизации и рецидивированию локального патологического процесса.

ПЦР-РВ детекция ДНК *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) показала следующие результаты: после года применения КОК данные в VII-IX группах были практически идентичны: КС1 – 3,6 (2,7-5,3), КС2 – 0,2 (0,1-0,2) и КС3 – 0,55 (0,5-0,65); в X группе КС1 было 0,4 (в 9 раз меньше, чем в VII-IX группах и не соответствовало понятию нормоценоза), КС2 – 2,3 и КС3 – 0,9. То есть расчет коэффициентов

соотношений ДНК микроорганизмов еще раз показал положительные неконтрацептивные эффекты КОК, которые при применении в течение года выявили достоверное ($p<0,05$) улучшение вагинального микробиоценоза с нормализацией количества лактобактерий и снижением УПМ. В группе пациенток, которые использовали другие методы контрацепции (X) зафиксировано низкое КС1 и высокое, соответствующее понятию вагинального дисбиоза, КС2 что предполагает рецидивирование процесса.

Количество пациенток, у которых выявлялись грибы рода *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях) через 6 месяцев после окончания лечения составило в четырех группах 20,7% пациенток. *C. glabrata*, *C. tropicalis* на этом сроке выявлены лишь у 3,0%, а *C. parapsilosis* у 2,2% пациенток. Через 6 месяцев от начала приема КОК выявляемость *C. albicans* в VII–IX группах составила 10,4%, через 12 месяцев – 8,9%, в X группе на этих же сроках *C. albicans* определялась, соответственно, в 23,4 и 22,4% (разница в 2,5 раза). В среднем при годовом мониторинге *non-albicans* штаммы *Candida spp.* встречались в VII–IX группах в 4,5%, а в X группе в 18,4% (в 4 раза чаще). Корреляционный анализ Спирмена установил достоверную разницу на годовом сроке мониторинга между группами, принимавшими (VII–IX) и не принимавшими (X) КОК ($rs=+0,35$; $p<0,05$). Это в очередной раз свидетельствует о положительном влиянии КОК на вагинальный гомеостаз, что уменьшает количество рецидивов вагинального кандидоза, сопровождающего дисбиотические процессы во влагалище.

На фоне приема КОК в VII–IX группах в отсутствии эффектов эубиотической терапии в течение шести месяцев «конкурентные» штаммы лактобацилл в среднем определялись у $86,2\pm5,1\%$ пациенток, причем, на фоне доминирующего роста лактобактерий *L. rhamnosus* ($43,3\pm4,1\%$), возросло количество штаммов *L. crispatus* ($35,8\pm3,6\%$), в X группе количество «конкурентных» штаммов лактобацилл составило 42,8% (в 2 раза меньше) с

доминированием *L. rhamnosus* (24,5%) и *L. iners* (18,4%) (соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий через 6 месяцев приема КОК в VII-IX группах – 17,3, в X группе – 1,4). Через год мониторинга в VII-IX группах произошла смена доминирующей лактофлоры с *L. rhamnosus* ($23,9 \pm 3,4\%$) на *L. crispatus* ($45,4 \pm 11,8\%$) (наибольшее количество штаммов *L. crispatus* зафиксировано в VII группе – 62,2%), в X группе также произошла смена доминирующей лактофлоры, но в сторону «слабоконкурирующих» штаммов лактобактерий - *L. iners* (44,9%) (соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в VII-IX группах составило 17,4, в X группе – 0,3, то есть доминирующей лактофлорой стала «слабоконкурирующая», которая в большой мере может способствовать развитию дисбиотических нарушений во влагалище с рецидивами заболевания).

Таким образом, при комплексном годовом анализе микробиологической эффективности КОК у пациенток после лечения бактериально-кандидозных вагинальных дисбиозов выявлено, что, с одной стороны, стандартная деконтаминационная/контаминационная терапия чаще всего приводит лишь к временной нормализации микробиоценоза влагалища, с другой стороны, КОК (особенно содержащие эстрадиола валерат и диеногест) за счет влияния на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии и улучшения локального иммунного статуса, способствуют снижению рецидивов заболевания в среднем на $88,6 \pm 6,4\%$ (по критериям общей микробной обсемененности эффективность была выше в 2,5 раза; критериям Hay/Ison – в 1,4 раза; изменениям лактобациллярной микрофлоры – $83,0 \pm 2,4\%$; нормализации микрофлоры и коэффициентам соотношений лактобациллярной и условно-патогенной микрофлоры (ПЦР-РВ) – в 9 раз; нивелированию грибов рода *Candida* – в 4 раза).

Анализ оксидативных вагинальных процессов на фоне применения КОК выявил, что интенсивность ЭПР сигнала LOO- на полугодовом сроке в VII-IX

группах уменьшилась в среднем в 2,7 раз (в X группе данный показатель возрос в 1,4 раза) ($p < 0,05$), супероксидрадикалов (O_2^-) в 2,2 раза (в X группе в 1,7 раза), оксида азота (NO) в 2,8 раза (в X группе в 1,3 раза). На годовом сроке в группах женщин, принимавших КОК (VII-IX) интенсивность ЭПР сигнала LOO- еще больше снизилась – в среднем в 2 раза (в X группе данный показатель остался практически неизменным), супероксидрадикалов (O_2^-) снизился в 1,5 раза (в X группе также остался прежним), оксида азота (NO) снизился еще в 1,5 раза (до $0,9 \pm 0,093$) (в X группе - $5,0 \pm 1,3$). Активность лизоцима после начала приема КОК, показал возрастание его в VII–IX группах в среднем в 2,4 раза (в X группе снизился в 1,6 раза). Также на фоне применения КОК зарегистрирован рост концентрации sIgA в VII–IX группах в среднем за год в 2,5 раза (в X группе концентрация sIgA не изменилась). Динамика ПВИ на фоне применения КОК выявила снижение его на полугодовом сроке в среднем в 2,7 раза во всех группах: в VII группе до 0,50 у.е., в VII и VIII группах до 0,80 и 0,69 у.е. (в X группе ПВИ увеличился со 1,88 до 2,21 у.е.). На годовом сроке в VII–IX группах ПВИ еще больше снизился – в среднем до 0,67 у.е. (в X группе данный показатель повысился до 2,36 у.е.). При этом наиболее низкие цифры ПВИ зарегистрированы в VII группе: на 6 месяце приема КОК с эстрадиола валератом и диеногестом – 0,50 у.е., на 12 - 0,48 у.е.

Таким образом, в ходе проведенной оценки влияния различных видов деконтаминационной и контаминационной терапии, а также неконтрацептивных возможностей КОК поддерживать локальный гомеостаз за счет опосредованной нормализации цитобиохимических, иммунных и оксидативных процессов у пациенток со смешанным дисбиозом и хроническим кандидозом выявлено, что стандартная терапия, и лечение с включением различных видов иммуномодулирующих и способствующих ускорению репаративных процессов в тканях, способствуют лишь временному улучшению местных гомеостатических реакций. КОК с этинилэстрадиолом способствуют

улучшению показателей локального иммунного статуса, контаминации влагалища нормальной микрофлорой, что в дальнейшем уменьшает количество рецидивов заболевания. Можно предположить, что у пациенток даже с нормальным менструальным циклом, страдающим вагинальными дисбиозами происходит изменения гомеостаза влагалища, что приводит к нарушению рецепторной чувствительности к эстрогенам на местном уровне (вагинальный эпителий), которые нивелируются дополнительным поступлением эстрогенов, содержащихся в КОК. Преимущество в неконтрацептивных эффектах, способствующих поддержанию нормального вагинального гомеостаза, перед другими КОК показал препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест. Это вероятно связано со способностью эстрадиола валерата напрямую воздействовать на клетки-мишени суммарно с эндогенным эстриолом, что обеспечивает, совместно с диеногестом, более эффективное воздействие на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии с поддержкой влагалищного нормоценоза и, тем самым, способствует профилактике рецидивов смешанных бактериально-кандидозных дисбиозов.

ВЫВОДЫ

1. В Краснодарском крае за 5 лет (2015-2019 гг.) детектируемое количество неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у взрослого женского населения увеличилось в 1,2 раза (116%) с постепенным нивелированием разницы между проживающими в городской и сельской местности (в 2015 г. разница составляла 883 на 100 тыс. женского населения, в 2019 г. – 243), что свидетельствует об улучшении диагностики данной патологии в районах края. В зону высокого уровня риска заболеваемости НИЗВ (от 2000 и выше на 100 тыс. женского населения) входят 23 из 46 районов региона.
2. При оценке микробиологического «вагинального портрета» пациенток с НИЗВ выявлено преобладание микст-инфекций, сочетающей как анаэробную, так и аэробную микрофлору, часто сопровождающуюся кандидаинфекцией ($72,3 \pm 9,1\%$). Это может привести как кандидоносительству (в ассоциации с облигатными анаэробами - $69,4 \pm 5,2\%$), так и к активному их вовлечению в инфекционный процесс (чаще в ассоциации с аэробной УПМ - $52,5 \pm 3,8\%$), что препятствует верификации диагноза и выбору адекватной терапии.
3. Среди факторов, способствующих рецидивированию патологического процесса, вызванного смешанными бактериально-кандидозными дисбиозами, наиболее часто встречалось применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков (37,3%), спермицидов (19,7%) и различные изменения пищевого и алкогольного поведения. Особенности полового поведения женщин (ранний сексуальный дебют, наличие нескольких половых партнеров) не подтвердили достоверность в различиях между здоровыми женщинами и пациентками.
4. Предикторами активации цитолитических процессов, связанных с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности УПМ при ВД+ХГК

являются изменения биохимического состава вагинального секрета (уменьшение количества перекиси водорода на $44,5 \pm 3,7\%$, молочной кислоты - $18,0 \pm 1,6\%$, глюкозы - $21,8 \pm 2,1\%$, железа $8,6 \pm 4,1\%$ и меди - $9,8 \pm 7,3\%$, повышение уровня внутриклеточных ферментов – АЛТ на $571 \pm 78,4\%$, АСТ - $304 \pm 41,5\%$ и амилазы на $344 \pm 19,4\%$). Возрастание активности сигналов пероксидрадикалов в 2,3 раза, супероксидрадикалов и оксида азота в 2,1 раза становится фактором, нарушающим структуры клеточных мембран на локальном уровне.

5. Топические дисфункции свидетельствуют о Th-1 девиации локального иммунного ответа при данной патологии, с достоверным снижением фагоцитарной активности макрофагов, уровня лизоцима и IgA в вагинальном секрете, изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов влагалища в совокупности с колебаниями активности других компонентов вагинального гомеостаза и определяют рецидивирующее течение заболевания.
6. Стандартизацию и объективность учета результатов лабораторного обследования пациенток с ВД+ХГК обеспечивает оценка качественного и количественного состава микрофлоры вагинального биотопа, основанная на определении ДНК *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) (ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») с использованием для интерпретации результатов трех оригинальных коэффициентов соотношений.
7. Включение в стандартную схему деконтаминационной и контаминационной терапии ВД+ХГК иммуномодулирующих препаратов разной направленности, средств, способствующих разрушению биопленки, антиоксидантов и др. временно и недостоверно повышает эффективность лечения и не способствует снижению в дальнейшем его рецидивов.

8. Одним из неконтрацептивных эффектов комбинированных оральных контрацептивов (особенно четырехфазных с эстрадиола валератом и диеногестом) у пациенток с ВД+ХГК заключается во влиянии на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии и нормализации локального иммунного статуса с поддержкой влагалищного нормоценоза и ведет к снижению рецидивов заболевания в среднем на $88,6 \pm 6,4\%$ (по критериям общей микробной обсемененности эффективность была выше в 2,5 раза; критериям Hay/Ison – в 1,4 раза; изменениям лактобациллярной микрофлоры – $83,0 \pm 2,4\%$; нормализации микрофлоры и коэффициентам соотношений лактобациллярной и условно-патогенной микрофлоры – в 9 раз; нивелированию грибов рода *Candida* – в 4 раза).
9. Предложенный алгоритм менеджмента пациенток с ВД+ХГК с оценкой преобладающей вагинальной микрофлоры и расчетом трех коэффициентов соотношений УПМ и переходом после деконтаминационной и контаминационной терапии на прием КОК позволяет оптимизировать диагностическую, лечебную и профилактическую составляющие их ведения, и в 1,6 раз снизить количество рецидивов заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно внедрение регионального статистического анализа неспецифических инфекционных заболеваний влагалища с составлением индивидуального микробиологического «портрета» каждой пациентки, что позволит регламентировать использование шифров МКБ для каждой формы НИЗВ, систематизирует эпидемиологическую картину распространения данной патологии в зависимости от преобладающей УПМ и повысит достоверность оценки значимости отдельных его форм.
2. Оценка клинической картины НИЗВ и вагинальных дисбиозов может характеризоваться наличием как типичных, так и атипичных признаков, поэтому необходимо проведение расширенного клинико-лабораторного

обследования с рН-метрией, микроскопическим (с подсчетом суммы клеток и цитологического коэффициента) и бактериологическим исследованием вагинального секрета, ПЦР-детекцией основных видов УПМ (схема 2).

3. ПЦР детекцию НИЗВ целесообразно проводить путем оценки качественного и количественного состава вагинального биотопа, основанной на определении ДНК *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») с использованием для интерпретации результатов оригинальных коэффициентов соотношений (КС1, КС2 и КС3): КС1 - отношение концентраций *Lactobacillus spp.* к анаэробам *Gardnerella vag.* и *Atopobium vag.*; КС2 - отношение концентраций *Bacteria* к *Lactobacillus spp.*; КС3 - отношение концентраций *Bacteria* к анаэробам, что позволит обеспечить стандартизацию и объективность учета результатов (КС1<0,5 - соотношения микроорганизмов соответствуют баквагинозу; КС1>1 - баквагиноз не установлен; $0,5 \leq \text{КС1} \leq 1$ - промежуточное состояние микрофлоры; КС2>1 и КС3>2, любой КС1 - дисбиоз неуточненной этиологии).
4. Деконтаминационная и контаминационная терапия проводится согласно принятым в РФ клиническим протоколам, при этом дополнительное назначение иммуномодулирующей, оксидативной, окислительной терапии возможно с учетом экономической целесообразности, предпочтений лечащего врача и индивидуальной переносимости.
5. У пациенток с рецидивами ВД+ХГК, нуждающихся в контрацепции, с целью улучшения метаболических и иммунных процессов в вагинальном эпителии целесообразно кроме деконтаминационной и контаминационной терапии назначение комбинированной оральной контрацепции (преимущественно с эстрадиола валератом и диеногестом) для поддержания нормоценоза влагалища.

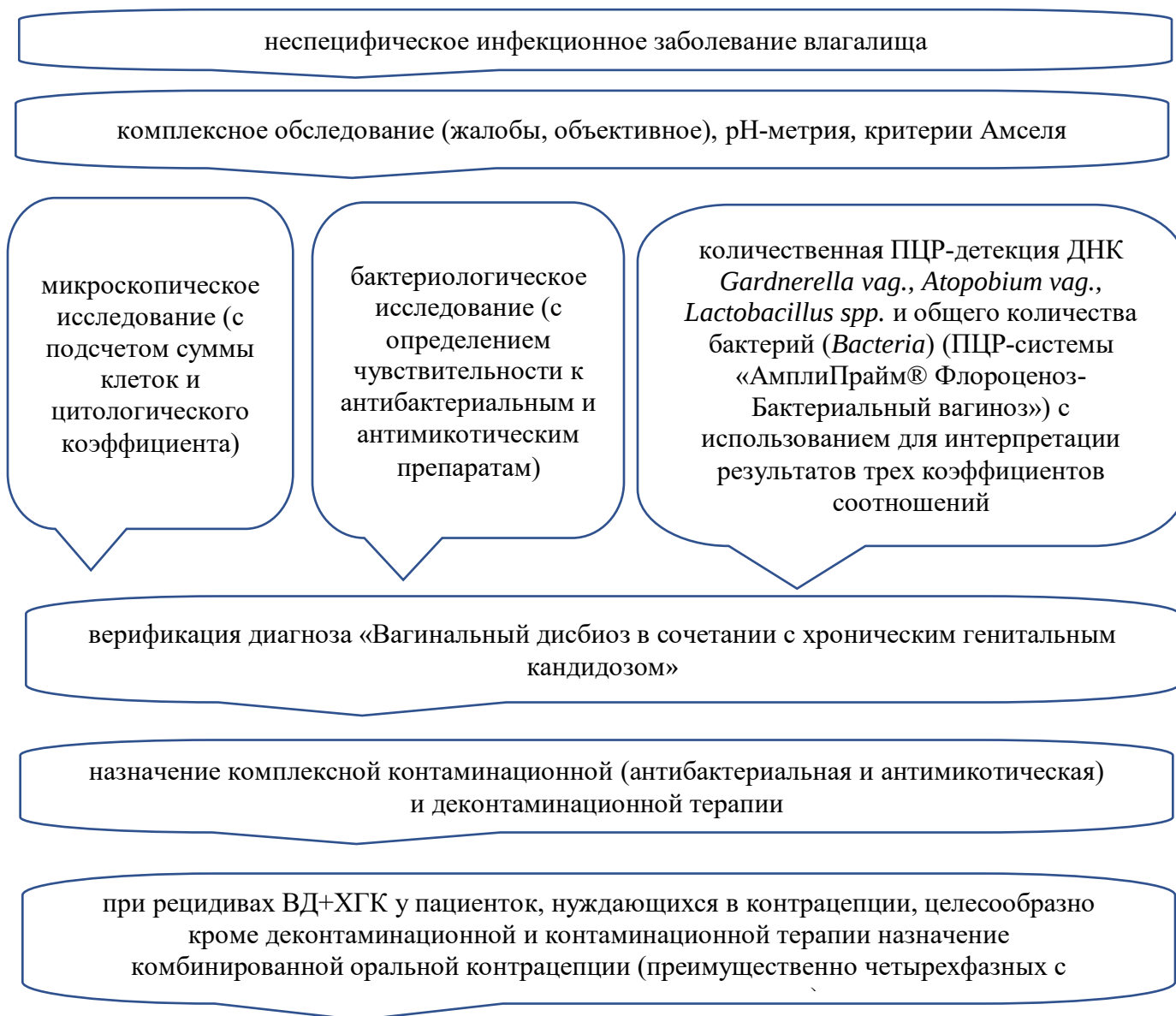


Схема 2. Алгоритм ведения пациенток с диагнозом «Вагинальный дисбиоз в сочетании с хроническим генитальным кандидозом»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байрамова Г.Н. Бактериальный вагиноз. Практическая гинекология. под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ. 2011;189-200.
2. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен. Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. 2018;1:6-13.
3. Бухарин О.В. Особенности эпителиально-бактериальных взаимодействий при бактериальном вагинозе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012;3:3-8.
4. Воропаева Е.Е. Клинико-морфологические аспекты оптимизации лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с хроническими воспалительными заболеваниями матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2015. 14 с.
5. Ворошилина Е.С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? Акушерство и гинекология. 2011;1:57-65.
6. Ворошилина, Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ. Уральский медицинский журнал. 2011;13(91):70-75.
7. Галимзянов, Ф.В. Местное лечение и рациональная антибактериальная терапия инфицированных ран: учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ. 2013;76.
8. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 1008 с.
9. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. Рос. Вестник акуш.-гин. 2010;10(2):32-34.
10. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. Рос. вестник акуш.-гин. 2010;10(2):32-34.

11. Гостев В.В., Сидоренко С. В. Бактериальные пленки и инфекции. Журн.инфектол. 2010;(3):4-15.
12. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные пленки и инфекции. Журн. инфектологии. 2010;2(3):4-15.
13. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2013;36:48–53
14. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб: «Нева-Люкс». 2011;364.
15. Кузнецова И.В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз: оптимальные схемы лечения больных с сочетанной инфекцией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(3):42-46
16. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2014.
17. Летяева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клинико-микробиологические аспекты. Акушерство и гинекология. 2014;4:88-92.
18. Летяева О.И. Зиганшин О.Р., Абрамовских О.С. Терапия рецидивирующих урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. Врач. 2016;1:77-81.
19. Липова Е. В., Радзинский В. Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. Status Praesens. 2012;7:27-34.
20. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. Status Praesens. 2012;7:27-34.
21. Манухин И.Б., Комлева Л.Ф., Панова И.А., Кузнецова Ю.Н., Башмакова Н.В., Линькова Ю.Н. Этиопатогенетическая терапия неспецифического вагинита. РМЖ. 2012;20(17):837–845.
22. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Всемирная организация здравоохранения. Женева. 2005.

23. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:18-23.
24. Мясникова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта. *Вестн. новых мед. технологий*. 2017;18(4):21-24.
25. Назарова В.В. Микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста при бактериальном вагинозе – соответствие критериям Amsel. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(1):48-53.
26. Пестрикова Т.Ю., Порубова Я.П. Сравнительная характеристика критериев Амсея и Ньюджента для диагностики бактериального вагиноза. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;51:106-111.
27. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии: практическое руководство. М.: Литтерра. 2009. 256 с.
28. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д., Калмыкова Л.Н. Эффективность поэтапной терапии при рецидивирующем вагинальном кандидозе и сочетанной форме вагинита кандидозного и бактериального вагиноза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;6(4):62-65.
29. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Акушерство/гинекология*. 2017;26:1965-1970.
30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):48-53.
31. Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Петерсен: пер. с англ.; под общ. ред. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ. 2007;352.
32. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клиничко-лабораторная

- эффективность. Гинекология. 2013;15(4):3–7.
33. Припутневич, Т.В. Использование современных лабораторных технологий в видовой идентификации лактобактерий при оценке состояния микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2013;1:76-80.
34. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шеленина Л.А. Терапия вагинальных инфекций: грани проблемы (международные реалии и российский опыт). Доктор Ру. 2013;7(85):13-17
35. Рахматулина М.Р., Малова И.О., Соколовский Е.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. – Москва, 2015;15.
36. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016;1136.
37. Савичева А.М. Использование метода прямой микроскопии урогенитальных мазков на амбулаторном приеме с целью оптимизации диагностики урогенитальных инфекций. Трудный пациент. 2018;1:13-14.
38. Савичева А.М., Шалепо К.В., Назарова В.В. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза. Гинекология. 2013;5;12-15.
39. Савченко Т.Н., Хашукоева, И.Ю., Ильина А.З. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения. Лечащий врач. 2014;12:8-11.
40. Сарвилина И.В., Кузьмина Н.И. Новое комбинированное топическое лекарственное средство для лечения хронического вульвовагинита. Врач. 2015;9:74-80.
41. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2014;19(1):46-50.

42. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 г. / под ред. С. В. Яковлева, В. В. Рафальского, С. В. Сидоренко Справочник поликлинического врача. 2017;1:6-54.
43. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С. Микробиологические, поведенческие и клинико-анамнестические предикторные факторы бактериального вагиноза у женщин с выделениями из влагалища. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(3):32-42.
44. Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Графова Е.Д. Биопленкообразование у лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин в первом триместре беременности. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(5):53-56.
45. Akca, A.E. The Comparative Evaluation of the Antimicrobial Effect of Propolis with Chlorhexidine against Oral Pathogens: In vitro. Biomed Res Int. 2016;2016. Article ID 3627463.
46. Allsworth J., Peipert J. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(2):113-116. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.060.
47. Anderson M., Klink K., Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA 2014;291:1368-1379.
48. Antonio M., Meyn L., Murray P., Austin M., Beigi R. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous *Lactobacilli*. J Infect Dis 2019;199:1506-1513.
49. Anglana F. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study. Minerva Ginecol. 2012;64(3):245-251.
50. Antonio M. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous *Lactobacilli*. J Infect Dis. 2019;199(10):1506-1513.
51. Aroutcheva, A.A. Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus*

- acidophilus that inhibits *Gardnerella vaginalis*. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;9:33–39.
52. Bachman G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 2015;22:1–5.
53. Balashov, S.V. Multiplex quantitative polymerase chain reaction assay for the identification and quantitation of major vaginal lactobacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78,(4):321-327.
54. Beigi R., Austin M., Meyn L., Krohn M., Hillier S. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;191:1124-1129.
55. Beigi R., Meyn L., Moore D., Murray P., Antonio M. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2014;104:926-930.
56. Bradshaw C., Morton A., Hocking J., Tabrizi S., Fairley C. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2016;193:11:1478-1486.
57. Bradshaw C., Tabrizi S., Fairley C., Morton A., Hocking J. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis* 2016;194:6:828-836.
58. Burton J., Chilcott C., Al-Qumber M., Brooks H., Wilson D., Tagg J., Devenish C. A preliminary survey of *Atopobium vaginae* in women attending the Dunedin gynecology out-patients clinic: Is the contribution of the hard-to-culture microbiota overlooked in gynecological disorders? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;45:450-452.
59. Bodean O. Probiotics – a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. *J Med Life*. 2013;6(4):434-436.
60. Borges A., Abreu A. C., Dias C. New perspectives on the use of phytochemicals as an emergent strategy to control bacterial infections including biofilms. *Molecules*. 2016;21(7):877. doi: 10.3390/molecules21070877.
61. Bradshaw C. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial.

- PLoS One. 2012;7(4):34540.
62. Bradshaw C., Tabsiri S., Faerley C. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J. Infect. Dis.* 2016.;194(6):828-36.
 63. Breshears, L. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiology.* 2015;9(15):276.
 64. Brotman R. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis.* 2010;202:1907-1915.
 65. Buhmann M., Stiefel P., Maniura–Weber K., Ren Q. In vitro biofilm models for device - related infections. *Science and Society.* 2014;1:1-4.
 66. Capoccia R., Greub G., Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013;26(3):231-240.
 67. Cauci, S. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;204(2):142-149.
 68. Cohen C. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med.* 2012;9(6):1001251.
 69. De Alberti D. *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of Respecta(®) complex: a randomised controlled pilot study *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):861-867.
 70. De Backer, E. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* - 2010. - № 16. -P. 470-472.
 71. Donnarumma, G. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial

- effects against vaginal pathogens *BMC Microbiol.* 2014;14:137.
72. Fettweis, J. A new era of the vaginal microbiome: advances using next-generation sequencing *Chem Biodivers.* 2012;9(5):965-976.
 73. Gillet E. Association between bacterial vaginosis and CIN: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;7 (10):45201.
 74. Graver M., Wade J. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;10:8-15
 75. Hickey R., Zhou X., Pierson J. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective, *Transl Res.* 2016;160(4):267-282.
 76. Honest H. The accuracy of various tests for bacterial vaginosis in predicting preterm birth: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2014;111(5):409-422.
 77. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2018;486(7402):207-214.
 78. Hummelen R., Fernandes A., Macklaim J. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. *PLoS One.* 2018;5(8):e12078.
 79. Kaplan J., Lovetri K. Recombinant human DNase I decreases biofilm and increases antimicrobial susceptibility in staphylococci. *J Antibiot.* 2018;65:73-77.
 80. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505-523.
 81. Kregge J., Hodgin J., Couse J. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;95:15677–15682.
 82. Lamont R., Sobel J., Akins R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2017;118(5):533-549.
 83. Lamont R., Sobel S., Akins R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2017;118(5):533-549.

84. Machado A., Jefferson K., Cerca N. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and Bacterial Vaginosis (BV)-Associated Bacterial Species in Initial Attachment and Biofilm Formation. *Int J Mol Sci.* 2016;14(6):12004-12012.
85. Macklaim J., Gloor G., Anukam K. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;108(1):4688-4695.
86. Macklaim J., Fernandes A., Di Bella J. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome.* 2018;1(1):12.
87. Marrazzo J., Martin D., Watts D. Bacterial vaginosis: identifying research gaps proceedings of a workshop sponsored by DHHS/NIH/NIAID. *Sex Transm Dis.* 2016;37:732-744.
88. Martin H., Vitali B., Mosca L. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *New Microbiol.* 2016;36(3):229-238.
89. McMillan A., Dell M., Zellar M. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2017;86:58-64.
90. McMillan A., Dell M., Zellar M. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;86(1):58-64.
91. McEwen B. Ovarian steroids have diver effects on brain structure and function. *The Modern Management of Menopause.* 2013;269–278.
92. Menard J. P., Mazouni C., Fenollar F. Diagnostic accuracy of quantitative real-time PCR assay versus clinical and Gram stain identification of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(12):1547-1552. doi: 10.1007/s10096-010-1039-3
93. Modak T. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2018;5(5):353-360.
94. O'Hanlon D., Moench T., Cone R. In vaginal fluid, bacteria associated with

- bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect Dis. 2015;11:200.
95. Patterson J., Girerd P., Karjane N. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogenperoxide and lacticacid. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017;197:170.
96. Petricevic L., Domig K., Nierscher F. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. Sci Rep. 2019;4:5136.
97. Petricevic L., Kaufmann U., Domig K. Rectal *Lactobacillus* species and their influence on the vaginal microflora: a model of male-to-female transsexual women. J Sex Med. 2020;11(11):2738-2743.
98. Rathod S., Krupp K., Klausner J. Bacterial vaginosis and risk for *Trichomonas vaginalis* infection: a longitudinal analysis. Sex Transm Dis. 2017;38(9):882-886.
99. Ravel J., Brotman R. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. Microbiome. 2019;1(1):29.
100. Santiago G., Deschaght P., El Aila N. *Gardnerella vaginalis* comprises three distinct genotypes of which only two produce sialidase. Am J Obstet Gynecol. 2016;204(5):450.e1-450.e7
101. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., et al. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. FEMS. Immunology and Medical Microbiology. 2011;61(1):41-46. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00743>.
102. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. Am J Obstet Gynecol. 2018;198(97):1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
103. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. FEMS Immunol Med Microbiol. 2016;61(1):41-46.
104. Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M. The aetiology of bacterial vaginosis. J. Appl. Microbiol. 2017;110 (5):1105-1128.
105. Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M. The aetiology of bacterial

- vaginosis. *J. Appl. Microbiol.* 2017;110(5):1105-1128.
106. Turovskiy Y., Noll K., Chikindas M. The etiology of bacterial vaginosis. *J Appl Microbiol.* 2015;110(5):1105-1128.
107. Van Immerseel F., Ducatelle R., De Vos M. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. *J Med Microbiol.* 2017;59:141-143.
108. Ventura M., Turroni F., van Sinderen D. Probiogenomics as a tool to obtain genetic insights into adaptation of probiotic bacteria to the human gut. *Bioeng Bugs.* 2016;3(2):73-79.
109. Verstraelen H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;26(1):86-89.
110. Vetrano G. Correlation between squamous intraepithelial lesions (SILs) and bacterial vaginosis. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2017;28(4):310-312.
111. Yaghmaei M. Accuracy of Amsel's Criteria in the Diagnosis of Bacterial Vaginosis (Preliminary Report). *The Iranian Journal of Obstetrics. Gynecology and Infertility.* 2019;12(3):17-22.
112. Zheng C., Wang Z. Effects of chlorhexidine, listerine and fluoride listerine mouthrinses on four putative root-carries pathogens in the biofilm. *Chin J Dent Res.* 2017;14(2):135-40.
113. Zhou X., Hansmann M., Davis C. The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2018;58(2):169-181.
114. Zozaya-Hinchliffe M., Martin D., Ferris M. Prevalence and abundance of uncultivated *Megasphaera*-like bacteria in the human vaginal environment. *Appl Environ Microbiol.* 2018;74:1656-1659.
115. Zozaya-Hinchliffe M., Lillis R., Martin D. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2019;48(5):1812-1819.