

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи
УДК 618+616.9+616-036.22.+ 616.97.057

**КИМ ОЛЬГА
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО
ВАГИНОЗА**

Дерматология и венерология

5 А 510108

**Научный руководитель:
доцент кафедры кожных и венерических болезней
ТМА, к.м.н. Бекмуратова Э.Э.**

Ташкент-2011

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ

1. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
2. БВ- бактериальный вагиноз
3. РИФ – реакция иммунофлюоресценции
4. РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем
5. РИП – реакция иммунного прилипания
6. РВ- реакция Вассермана
7. м/р – микропреципитация
8. э/м – экспресс-метод
9. ИФА – иммуноферментный анализ
10. ПЦР- полимеразная цепная реакция
11. ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
12. КСР – классические серологические реакции
13. РСК – реакция связывания комплемента.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА	11
1.1. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему.	
1.2. Сравнительная эффективность методов диагностики бактериального вагиноза.	
1.3. Актуальные вопросы терапии бактериального вагиноза	
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика больных	
2.2. Методы исследования и лечения	
2.4. Статистическая обработка материала.....	
ГЛАВА III. СОЦИАЛЬНО - ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ВЗОМТ	
3.1. Анализ частоты распространения ИППП и бактериального вагиноза среди женщин фертильного возраста в разных социальных группах	
3.2. Сравнительная характеристика нарушений вагинального микробиоценоза у женщин разных социальных групп	
3.3. Клинико-микробиологические особенности бактериального вагиноза у женщин фертильного возраста	
ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА.....	
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	
ВЫВОДЫ	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
ЛИТЕРАТУРА	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. До 1955 года любой воспалительный процесс во влагалище, не связанный с гонореей, трихомониазом, или кандидозом, относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 году Н. Gardner и С. Dukes описали новый микроорганизм, который по их мнению, являлся основной причиной неспецифических вагинитов. Последующая история развития представлений как о самом заболевании, так и о его этиологии характеризовалась постоянным изменением названия болезни, должного максимально отражать суть заболевания, вплоть до 1984 года, когда на 1 Международной конференции по вагинитам было принято современное название – бактериальный вагиноз (**Кисина В.И., и соавт., 2003**)

В соответствии с современными представлениями, бактериальный вагиноз – инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, характеризующийся дисбиозом вагинального биотопа с резким увеличением количества облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и снижением перекись-продуцирующих лактобактерий (**Мухамедов И.М., 1995**).

Бактериальный вагиноз является наиболее частой инфекцией влагалища, частота которого по данным разных авторов колеблется от 12 до 89 % всех ВЗОМТ. Сложность бактериального вагиноза определяется частыми ассоциациями с микоплазмами, уреоплазмами и другими возбудителями ИППП.

Терапия бактериального вагиноза представляет собой сложную задачу, что связано с необходимостью ликвидации в первую очередь БВ-ассоциированные микроорганизмы, восстановлением нормальной микрофлоры, но при обязательном условии контроля суперинфекции, т.е. роста других условно-патогенных микробов. (**Кисина В.И. и соавт. 2003**). На протяжении многих лет для лечения бактериального вагиноза

использовали борную и молочную кислоты, вагинальный крем, содержащий серу, растворы генцианвиолета, риванола, и другие местные антисептики, использование которых наряду с позитивным действием оказывало и негативный эффект, в частности подавляло рост не только патогенной, но и нормальной микрофлоры (**Аликешова Л.Ж., 2002**)

С появлением антибиотиков их стали широко использовать и при бактериальном вагинозе, однако исследования показали, что такие препараты как тетрациклин, эритромицин, ампициллин эффективны только у 14-54 % пациенток, применение офлоксацина – у 43 %. Эффективность таких лактамных антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз, как уназин и аугментин, обладающих высокой эффективностью в отношении анаэробов, остается спорной (**Кира Е.Ф., 1995**). Препаратами выбора являются антимикробные препараты группы метронидазола и клиндамицина, а также обязательное включение в комплекс лечения эубиотиков (**Акопян. Тютюник, Анкирская**).

Однако проблема эффективного лечения бактериального вагиноза далека от разрешения. Частота рецидивов составляет 40-70 %. Особую сложность представляет лечение бактериального вагиноза при сочетании его с ИППП, требующих назначения антибактериальных препаратов (**Кубанова Н.М., и соавт., 2003**)

Таким образом, в настоящее время бактериальный вагиноз представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Изучение особенностей клинического течения и эпидемиологических факторов риска, а также сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения различными методами с учетом индивидуальных показателей больных является актуальным направлением в медицине.

Цель исследования: совершенствование методов лечения бактериального вагиноза с учетом этиопатогенетических и микробиологических факторов.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления бактериального вагиноза у женщин фертильного возраста в разных социальных группах, оценить влияние ИППП на развитие бактериального вагиноза
2. Изучить особенности клинического течения бактериального вагиноза.
3. Изучить состав микрофлоры генитального тракта у больных с бактериальным вагинозом.
4. Оценить эффективность комплексного этапного лечения бактериального вагиноза с применением препаратов «Секнидокс»

Научная новизна. Проведены целевые клинико-эпидемиологические исследования распространенности бактериального вагиноза (БВ) среди пациенток различных социальных групп, в том числе среди женщин, оказывающих интимные услуги за вознаграждение, и в группе пациенток социально адаптированного статуса. Установлено, что распространенность бактериального вагиноза среди женщин, перенесших в анамнезе ИППП, либо в маргинальных группах значительно превосходит заболеваемость общей популяции женщин фертильного возраста. Проведено микробиологическое обследование женщин разных социальных групп. Установлено частое сочетание БВ трихомонадно-кандидозной, микоплазменной и уреоплазменной инфекциями, а также значительно выраженные дисбиотические изменения в генитальном тракте, что обуславливает торпидность и хронически-рецидивирующий характер заболевания. Проанализированы сравнительная клиническая и микробиологическая эффективность комплексных методов лечения БВ. Разработана методика комплексного лечения БВ с использованием препаратов секнидокс, пробиотика.....и наружного антимикробного препарата широкого спектра действия «Цитеал».

Научная и практическая значимость. Разработан и внедрен в практику здравоохранения новый патогенетически обоснованный метод лечения больных БВ с учетом выявленных этиопатогенетических факторов, в комплексной терапии БВ применен секнидазол.

Реализация результатов исследования в практику. Разработанный метод лечения больных пожилого и старческого возраста с микозом стоп используется в практической и педагогической деятельности кафедры кожных и венерических болезней Ташкентской Медицинской Академии.

Апробация диссертационной работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры, магистерской научно-практической конференции ТМА, 2010,2011.

ГЛАВА 1.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

1.1. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему

Проблема бактериального вагиноза в настоящий момент весьма актуальна - так как причины его окончательно не выяснены, методы лечения далеки от совершенства, а количество больных женщин неуклонно повышается. Бактериальный вагиноз наиболее общая причина влагалищных выделений и самая распространенная инфекция нижнего отдела мочеполовой системы у женщин детородного возраста.

Бактериальному вагинозу (БВ) отдается приоритет в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости нижнего отдела половых путей. Частота возникновения БВ варьирует, по данным различных авторов, от 30 до 60-80% в структуре воспалительных заболеваний половых органов. По данным Научного центра АГиП РАМН, БВ выявляется у 24% практически здоровых женщин, которые не предъявляли каких-либо жалоб и обратились в научно-поликлиническое отделение НЦ АГиП РАМН для профилактического осмотра, и у 61% пациенток с жалобами на обильные выделения из половых путей преимущественно в раннем репродуктивном возрасте. Во многих случаях заболевание протекает бессимптомно, что способствует хронизации процесса и развитию осложнений. Частота вагинальных дисбактериозов колеблется у небеременных женщин репродуктивного возраста от 12 до 74%, а у беременных составляет от 14 до 37% в структуре воспалительных заболеваний половых органов. (Минкина С.Н., Манухин И.Б., 1992 г.) Таким образом, по разным данным, частота данной патологии зависит от контингента обследованных женщин. Она составляет 17–19% в клиниках планирования семьи и среди студентов. В структуре воспалительных

заболеваний женских половых органов репродуктивного возраста частота бактериального вагиноза составляет 40–60%, у беременных – 20–25% [Акопян Т.Э. 2000, Кира , Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л.,2009]

Бактериальный вагиноз, по последним данным, является одной из причин раннего прерывания беременности, преждевременных родов, хориоамнионита, послеродового эндометрита, послеоперационных осложнений после гинекологических операций, воспалительных заболеваний малого таза у женщин. Известно, что БВ является фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Исследования ряда авторов показали, что БВ может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, воспалительных процессов половых органов, гнойно-септическим осложнениям у матери и ребенка в послеродовом периоде и т.д., что влияет на частоту акушерской и неонатальной патологии. В связи с этим ранняя диагностика и проведение своевременной этиотропной терапии позволит избежать развитие осложнений и повысить эффективность лечения БВ. (Байрамова Г.Р.

Медико-социальное значение бактериального вагиноза определяется влиянием на репродуктивное здоровье женщин, совокупностью патологических и физиологических процессов в организме, местными генитальными нарушениями микробиоценоза полимикробной этиологией, что в значительной степени затрудняет лечение (Анкирская,)

Среди осложнений БВ следует отметить развитие воспалительных заболеваний малого таза. Наличие БВ является условием активации транзиторной микрофлоры - условно-патогенных микроорганизмов , которые вызывают воспалительный процесс во влагалище -бактериальный вагинит и проникают в вышележащие отделы половой системы - канал шейки

матки, матку, яичники, маточные трубы вызывая развитие ВЗОМТ. У пациенток с БВ достоверно повышается восприимчивость к половым инфекциям. Вследствии снижения кислотности влагалище женщины становится легко доступным для инфицирования различными микроорганизмами. Прежде всего это бактерии, вызывающие половые инфекции - [гонококки](#), [хламидии](#), [трихомонады](#). Вероятность инфицирования ими у женщины с бактериальным вагинозом значительно выше, чем у здоровой женщины. Достоверно установлено, что женщины с бактериальным вагинозом значительно чаще инфицируются [ВИЧ-инфекцией](#) и значительно чаще инфицируют ВИЧ-инфекцией своих половых партнеров. Также установлен более высокий риск инфицирования онкогенными [папилломавирусами](#) женщин с бактериальным вагинозом, чем здоровых.

Помимо инфекций, передающихся половым путем, влагалище женщины с бактериальным вагинозом значительно чаще, чем у здоровых женщин инфицируется различными микроорганизмами. Это прежде всего: Дрожжеподобные грибы (Candida)- частота кандидозных вагинитов у женщин с бактериальным вагинозом значительно больше, чем у здоровых женщин. Часто отмечается инфицирование влагалища микроорганизмами, являющимися патогенной, условно-патогенной или нормальной микрофлорой для других органов организма, микроорганизмами обитающими на коже человека (занос происходит контактным путем) - стрептококки, стафилококки, пропионбактерии, респираторными микроорганизмами обитающими в верхних дыхательных путях (микоплазмы, хламидии, клебсиеллы, нейссерии) при оральном сексе или гематогенным путем, кишечными бактериями (энтерококки, кишечная палочка) при контактном инфицировании - из-за анатомической близости влагалища и ануса или при чередующихся вагинальных и анальных контактах, актиномицетами (*Actinomyces israelii*) - наиболее часто инфицирование

актиномицетами встречается у женщин с бактериальным вагинозом, использующих внутриматочную спираль. Все перечисленные микроорганизмы в большинстве случаев вызывают воспалительный процесс в различных отделах половой системы женщины. Значительный научный и практический интерес представляет потеря "эволюционной" функции влагалища. Кислая среда влагалища выполняет роль "эволюционного фильтра" т.е. преодолеть кислотный барьер может только самый подвижный и здоровый сперматозоид. В связи с ощелачиванием влагалища эта функция теряется и яйцеклетку может оплодотворить и неполноценный сперматозоид.

Важное практическое и эпидемиологическое значение имеет возможность инфицирования транзитной микрофлорой половых партнеров. В связи с этим, постоянно дискутируется вопрос, является ли бактериальный вагиноз половой инфекцией. Многолетние наблюдения и многочисленные результаты клинических и лабораторных исследований из личной практики убедительно доказывают инфицирование уретры мужчин (половых партнеров женщин больных бактериальным вагинозом) условно-патогенной транзитной влагалищной микрофлорой. Мужская уретра, в отличие от здорового женского влагалища, имеет более щелочную среду, что является благоприятным фактором для обитания и размножения транзитной влагалищной микрофлоры. Однако не все мужчины подвержены заражению. Среди инфицированных можно четко выделить три основные группы: 1) Лица перенесшие в прошлом хламидийную и (или) гонококковую инфекции, 2) Больные хроническим простатитом, 3) лица, злоупотребляющие применением местных антисептиков для профилактики венерических болезней (мирамистин, хлоргексидин).

Видимо имеются какие-то факторы, связанные с снижением антибактериальной защиты (снижение содержания цинка в секрете простаты у больных хроническим простатитом),

повреждением слизистой уретры, нарушением микроциркуляции крови, с изменением состава нормальной микрофлоры ладьевидной ямки уретры. Инфицирование уретры транзитной микрофлорой влагалища протекает по нескольким вариантам:

Наиболее частый вариант - носительство транзитной микрофлоры, по данным разных авторов у 50-70% мужчин - половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом отмечается колонизация уретры *G.vaginalis* и другими возбудителями заболевания. При этом мужчину абсолютно ничего не беспокоит и носительство выявляется только при обследовании высокоточными лабораторными методами. Они являются переносчиками транзитной микрофлоры, и хотя у них такая микрофлора в большинстве случаев находится временно, при частых случайных половых контактах они являются как бы основным резервуаром и распространителями транзитных микроорганизмов среди женщин.

Очень часто представители транзитной влагалищной микрофлоры выявляются у больных бактериальным [баланопоститом](#). Описаны многочисленные случаи *Gardnerella vaginalis* ассоциированного баланопостита. Важен факт, что при назначении специфического лечения явления баланопостита исчезают (). У определенной части инфицированных мужчин транзитная микрофлора вызывает воспалительный процесс в уретре - [уретрит](#). Если ранее к так называемому *Gardnerella vaginalis* ассоциированному уретриту относились настороженно и сам факт возможности его существования многими врачами отрицался, то в последнее время появились исследования достоверно подтверждающие возникновение уретритов, вызванных вагинальной гарднереллой. Симптомы аналогичны бактериальному вагинозу - обильные серо-белые выделения с неприятным рыбным запахом, но в отличие от вагиноза имеется лейкоцитарная реакция (до 15-30 лейкоцитов в поле зрения

микроскопа), также у этих больных при микроскопии выявляются и "ключевые клетки".

Таким образом, проблемы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики бактериального вагиноза актуальны не только для охраны репродуктивного здоровья женщин, но и и мужчин (Ваисов И,Ш..2007)

В настоящее время под бактериальным вагинозом (Bacterial vaginosis) понимают инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся значительным снижением количества или отсутствием нормальной лактофлоры влагалища и ее заменой на полимикробные ассоциации строгих анаэробов.

Долгое время считалось, что причиной бактериального вагиноза является вагинальная гарднерелла (*Gardnerella vaginalis*), однако в настоящее время термин гарднереллез не применяется, так как доказано, что **бактериальный вагиноз** — это инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся резким снижением или отсутствием лактофлоры и ее заменой на полимикробные ассоциации анаэробов и гарднереллы, концентрация которых достигает $10^9—10^{11}$ КОЕ/мл вагинального отделяемого. Другими словами. бактериальный вагиноз - это дисбактериоз влагалища, т.е. состояние, при котором нарушается нормальное соотношение микроорганизмов, свойственных влагалищному биотопу. Тех, которых должно быть больше (молочных бактерий), становится меньше, и наоборот, те, кого в норме должно быть немного, размножаются ().

Первичными возбудителями бактериального вагиноза считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis* и другие.. Многообразие различных микроорганизмов, участвующих в возникновении бактериального вагиноза, объясняет термин «бактериальный», а в связи с отсутствием в отделяемом влагалища лейкоцитов — клеток, ответственных за развитие воспалительной реакции,

произошло изменение термина «вагинит» на термин «вагиноз» (другие названия: *вагинальный дисбиоз (дисбактериоз)*).

Большинство исследователей единодушны в оценке факторов риска развития бактериального вагиноза. К ним относятся ранее перенесенные заболевания половых органов воспалительного характера (ВЗОМТ), в первую очередь ИППП с синдромом уrogenитальных выделений (Агзамходжаева С.С., 2011). Среди перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток с БВ, наиболее часто встречаются вагиниты (63,9%). Кроме того, выявляется высокая частота фоновых заболеваний шейки матки, таких как эктопия шейки матки, реже — лейкоплакия, эндоцервицит и эндометриоз с частым рецидивированием патологического процесса после проведенной терапии.

Следует отметить, что БВ нередко возникает на фоне нарушений менструального цикла, преимущественно по типу олигоменореи или неполноценной лютеиновой фазы, и у женщин, длительно использующих ВМС (более 5 лет).

В последние годы в литературе появились сообщения о наличии эпидемиологической связи БВ с неопластическими процессами шейки матки. Показано, что нитрозамины, являющиеся продуктами метаболизма облигатных анаэробов являются коферментами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития диспластических процессов и даже рака шейки матки.

Важное значение имеют хронические заболевания кишечника и другие состояния, вызывающие дисбактериоз, а также любые иммунодефицитные состояния. Среди причин развития БВ указывают длительный и бесконтрольный прием антибактериальных препаратов; наличие различных нарушений менструального цикла; наличие фоновых процессов шейки матки; длительное применение ВМС с целью

контрацепции; применение оральных контрацептивов, а также контрацептивных суппозиторий и кремов, содержащих 9-ноноксинол («Патентекс Овал», «Ноноксинол»), презервативы, обработанные 9-ноноксинолом. Считается, что одним из важных факторов риска может быть избыточное спринцевание, когда вымывается нормальная микрофлора влагалища (лактобациллы). Их место занимают условно-патогенные микробы (в первую очередь *Gardnerella vaginalis*).

Общая все доступные сегодня данные и теории, следует отметить, что наиболее популярная теория возникновения бактериального вагиноза, которая поддерживается многими врачами, - это экологический дисбаланс микрофлоры, связанный с нарушением условий ее жизнедеятельности.

У здоровых женщин 18-40 лет ведущее место в вагинальном микроценозе занимают лактобактерии (анаэробного и аэробного происхождения), объединенные под общим названием «палочки Додерлейна». Они занимают более 95 % всей микрофлоры влагалища. Кроме лактобактерий, в состав влагалищной микрофлоры входят более 40 микроорганизмов, которые составляют оставшиеся 5 %. Среди сопутствующих лактобактериям микроорганизмов чаще всего встречаются эпидермальный стафилококк, бактероиды, анаэробные кокки и коринебактерии. У здоровых женщин анаэробная микрофлора превалирует над аэробной в соотношении 10 : 1. Колонизируя слизистую влагалища, лактобациллы принимают участие в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность влагалищной микрофлоры. Защитные свойства лактобацилл реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, адгезивных свойств. Однако основным механизмом, обеспечивающим устойчивость влагалищной микрофлоры, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. В норме вагинальное содержимое имеет кислую реакцию ($pH = 3,8-4,5$), возникающую в результате образования

молочной кислоты (продукта метаболизма лактобактерий). При низких показателях pH влагалища происходит подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как гарднерелла, стрептококки и облигатные анаэробы.

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов. На микроценоз оказывают влияние физиологические и гормональные изменения (пубертатный период, беременность, менопауза), фазы менструального цикла, различные нарушения менструальной функции. Большое значение имеют степень половой активности, использование антибактериальных препаратов, гормонотерапия, хирургические вмешательства. При бактериальном вагинозе, развившемся в результате действия одного или сочетания перечисленных факторов, происходит элиминация лактобацилл, сопровождающаяся колонизацией влагалища строгими анаэробами: *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* и *Gardnerella vaginalis*.

В норме во влагалище поддерживается кислая, богатая кислородом среда, благоприятная для размножения молочных бактерий. При изменении условий среды - отсутствии кислорода и защелачивании - молочные бактерии вытесняются теми, для кого эти условия благоприятны: гарднереллами и другими бактериями, живущими в щелочной среде и не использующими кислород.

Микрофлора влагалища представляет собой подвижную экосистему, основой которой являются лактобациллы (*Lactobacillus spp.*), играющие защитную функцию. Лактобациллы перерабатывают гликоген (эпителиальные клетки влагалища женщин репродуктивного возраста в большом количестве содержат гликоген) в молочную кислоту, снижая кислотность влагалища. Кроме того, лактобациллы образуют перекись водорода. Кислая среда влагалища и перекись водорода подавляют рост

условно-патогенных микробов (стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, анаэробных бактерий, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), которые в небольшом количестве выявляются во влагалище подавляющего большинства женщин. Если доля лактобацилл снижается, их место в экосистеме занимают условно-патогенные микробы (в первую очередь *Gardnerella vaginalis*). Последние выделяют летучие амины, запах которых аналогичен запаху тухлой рыбы.

В основе нормального состояния влагалища лежат три основных фактора. Это:

- количество гликогена в эпителии влагалища
- количество и состав нормальной микрофлоры
- количество и состав транзиторной (временно присутствующей) условно-патогенной микрофлоры.

В норме происходит взаимодействие гликогена и лактобактерий. Под действием эстрогенов (женских половых гормонов) из продуктов распада поступающей в организм пищи в клетках влагалища происходит синтез (образование) особого вещества гликогена. Прогестерон - вызывает сдувание и разрушение эпителиальных клеток влагалища с последующим высвобождением из них гликогена, который распадается на мальтозу и декстрозу, которые служат пищей для обитающих во влагалище лактобацилл, составляющих до 98% нормальной микрофлоры и бифидумбактериям. В процессе взаимодействия лактобацилл и гликогена образуется молочная кислота, которая придает влагалищу определенную кислотность которая в норме равна pH 3.5-4.5

Роль кислотности влагалища. Кислая среда влагалища имеет 2 основные функции:

1. Уничтожение и создание неблагоприятной среды для размножения патогенной, в том числе и транзиторной(временно-присутствующей) условно-патогенной микрофлоры.

2. Определенная "эволюционная" функция - как известно кислая реакция является губительной для сперматозоидов, и прорваться через кислотный барьер и оплодотворить яйцеклетку может только самый здоровый и сильный сперматозоид.

Таким образом весьма справедлив лозунг: кислое влагалище - здоровое влагалище. Нормальная микрофлора женского влагалища, как было сказано выше, состоит в основном из ацидофильных лактобактерий (*Lactobacilli spp*), большинство из которых представлено перекись-образующими лактобациллами, небольшую часть микрофлоры составляют бифидумбактерии (до 10%) и пептострептококки (*Peptostreptococcus spp.*)(до 5%). Такая смесь микроорганизмов в норме носит название микрофлора Додерлейна. Общее количество нормальных микроорганизмов не превышает 100 млн в 1 гр. Помимо образования молочной кислоты лактобациллы выполняют несколько еще важных функций по защите влагалища:

1. Образование перекиси водорода, лизоцима и ряда ферментов, обладающих противомикробными свойствами
2. Стимуляция местной иммунной защиты организма - активизация макрофагов, стимуляция выработки интерферона и секреторных иммуноглобулинов класса А.

Таким образом, нормальное состояние влагалища представлено лактобациллярной микрофлорой Додерлейна, незначительным присутствием некоторых транзиторных условно-патогенных микроорганизмов и имеет кислую среду (рН 3.5-4.5).

Актуальным для развития БВ является баланс и состояние транзиторной микрофлоры. Влагалище является сообщаемым с внешней средой полым органом, поэтому инфицирование его различными микроорганизмами из внешней среды неизбежно. Часть микробов попадает во влагалище девочки во время родов, часть микроорганизмов попадает во

влагалище взрослой женщины во время половых контактов, часть микроорганизмов заносится из внешней среды. Попавшие микробы уничтожаются сразу, либо временно находятся во влагалище, а затем уничтожаются кислой средой влагалища и различными [механизмами защиты](#) либо остаются во влагалище на неопределенное время, но их размножение также весьма ограничено механизмами защиты. Такая микрофлора была названа транзиторной (временной). В норме у здоровой женщины высокоточными методами исследования (ПЦР, культуральный посев) можно определить :

- Gardnerella vaginalis
- Bacteroides species (включая Bacteroides melaninogenicus, Bacteroides vulgarius)
- Fusobacterium species (включая Fusobacterium nucleatum)
- Mobiluncus species (M. mulieris)
- Prevotella sp
- Leptotrichia species
- Veillonella species
- Peptococcus species (включая Peptococcus anaerobius, Peptococcus prevotii, Peptococcus variabilis)
- Peptostreptococcus species
- Mycoplasma hominis
- Atopobium vaginae
- Porphyromonas spp

Последними исследованиями (David N. Fredricks, 2005) был выявлен еще ряд микроорганизмов, участвующих в формировании бактериального вагиноза : Sneathia sanguinegens, Porphyromonas asaccharolytica, Megasphaera sp., а также вагиноз-ассоциированные бактерии родственные Clostridium phylum. Но количество их крайне ничтожно, и они не всегда присутствуют во влагалище здоровой женщины. Неизвестно, почему у женщины происходит угнетение нормальной микрофлоры и усиленное размножение транзиторной микрофлоры. На данный момент существует несколько теорий и версий. Согласно современным концепциям причинами дисбиоза является нарушение синтеза гликогена. Так как синтез гликогена регулируется эстрогенами (женскими половыми гормонами) то естественно снижение

уровня гормонов или его повышение влияет на количество гликогена в эпителии.

При недостаточном уровне эстрогенов, а это бывает при эндокринных заболеваниях, гинекологических заболеваниях яичников, при нервных стрессах (нервная система участвует в регуляции гормонального обмена) количество гликогена в эпителии влагалища снижается, вследствие чего снижается и количество лактобацилл (проще говоря им не хватает пищи). При повышении уровня эстрогенов (также эндокринные заболевания, прием гормональных контрацептивов, беременность) количества гликогена в клетках превышает норму, лактобациллы не успевают его перерабатывать и излишек гликогена достается транзитной микрофлоре, которая начинает усиленно размножаться.

Другой не менее важный фактор - угнетение деятельности и(или) уничтожение лактобацилл. Лактобациллы такие же микробы, как и микробы, вызывающие заболевания у человека. Поэтому применение препаратов, уничтожающих болезнетворные микробы, также ведет к уничтожению и нормальных лактобацилл. Это прежде всего прием антибиотиков по поводу различных заболеваний, местное применение антисептиков для профилактики венерических болезней - мирамистина, хлоргексидина, цидипола, применение местных противозачаточных препаратов, содержащих 9-нонксинол (следует не забывать, что эти веществом многие фирмы производители обрабатывают и поверхность презервативов), частое спринцевание и использование интим-душа

Весьма существенное значение в патологии влагалищной микрофлоры имеют патогенные микроорганизмы. При заражении женщины хламидиями, гонококками, вагинальной трихомонадой, уреоплазмой, микоплазмами в основном половым путем - внедрившиеся микробы ведут себя как завоеватели - уничтожая защитников влагалища - лактобациллы с

помощью выработки различных экзотоксинов и освобождая себе жизненное пространство для размножения. Нередко в союзники к ним присоединяется транзиторная микрофлора - так как им, как и патогенной микрофлоре (хламидиям, гонококкам и уреаплазме) необходима не кислая, а щелочная среда во влагалище для дальнейшего размножения

В результате резкого снижения количества нормальных лактобацилл влагалища (особенно H₂O₂ продуцирующих форм) происходит резкое увеличение роста и концентрации транзиторной микрофлоры (до 1000 раз) со сдвигам влагалищного pH в щелочную сторону, которая в процессе своей деятельности выделяет вещества, которые еще более увеличивают сдвиг среды влагалища в щелочную сторону. Влагалище становится беззащитным перед внедрением и размножением транзиторной и патогенной микрофлоры. В дальнейшем события развиваются по двум вариантам. В одном случае происходит размножение анаэробной микрофлоры и возникает бактериальный вагиноз. Так как в присутствии вагинальных анаэробов (*Gardnerella vaginalis*) происходит подавление активности лейкоцитов - воспаления нет. В другом случае происходит размножение аэробной микрофлоры и формируется [аэробный вагинит](#) с присущей ему воспалительной реакцией.

Таким образом, бактериальный вагиноз – это мультифакторный синдром. Основная роль в возникновении бактериального вагиноза отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, происходящим в результате воздействия как экзогенных, так и эндогенных факторов заболевания [1,4,7,12].

Главными причинами развития патологического процесса во влагалище следует считать эндокринные расстройства, изменения состояния местного иммунитета (снижение иммуноглобина А, циркулирующих иммунных комплексов, С3–компонента комплемента, повышение иммуноглобулина G), бессистемную антибактериальную терапию, перенесенные или

сопутствующие воспалительные заболевания женских половых органов, постоянное воздействие малых доз ионизирующего излучения, частые спринцевания, применение контрацептивов (оральных, внутриматочных, спермицидов), хирургические и диагностические вмешательства [3,5]. Снижение неспецифической резистентности у больных с нарушением микробиоценоза влагалища является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов. Кроме того, выявлено, что у 83% пациенток, страдающих нарушениями микробиоценоза урогенитального тракта, имеются пищевые, медикаментозные и смешанные аллергические реакции, свидетельствующие о снижении некоторых адаптивных механизмов и напряженности в иммунной системе. Поскольку у 50–55% женщин, страдающих бактериальным вагинозом, выявляется дисбактериоз кишечника, можно говорить о едином дисбиотическом процессе в организме с доминирующим проявлением либо в генитальной, либо в пищеварительной системах [2,4,8].

Таким образом, представление о нормальном микроценозе влагалища позволяет более точно понять основные механизмы возникновения воспалительных процессов гениталий женщины, а также изменения микросистемы влагалища в ответ на различные неблагоприятные воздействия. В норме среднее количество микроорганизмов во влагалищном секрете для аэробов и анаэробов составляет 10⁵–10⁶ КОЕ/мл. При этом преобладают перексидпродуцирующие лактобациллы, обеспечивающие основной защитный механизм путем конкуренции с более патогенными микроорганизмами. Важно отметить, что у здоровых женщин превалирует аэробная флора по отношению к анаэробной (10:1) [2,4,7]. При бактериальном вагинозе происходит увеличение концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов на несколько порядков. Так, концентрация микроаэрофильных бактерий (*Gardnerella vaginalis*)

повышается в 100 раз, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp.) – в 1000 раз и более. Также увеличивается количество не продуцирующих H₂O₂ анаэробных лактобактерий. Это способствует возникновению определенных симптомов заболевания. На этом фоне происходит снижение концентрации факультативных лактобацилл. Это приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов. В сложной цепи патогенеза воспалительных заболеваний женских половых органов существенная роль отводится иммунным реакциям организма. Снижение неспецифической резистентности у этих больных является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов [5,9,10].

Международная классификация болезней X пересмотра International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006 не выделяет бактериальный вагиноз в самостоятельное заболевание. Поэтому статистически его относят к невоспалительным заболеваниям влагалища. Согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2005 г. бактериальный вагиноз относится к эндогенным инфекциям репродуктивного тракта человека (RTI) .

1.2. Сравнительная эффективность методов диагностики бактериального вагиноза.

Несмотря на значительный прогресс в знаниях этиологии бактериального вагиноза и совершенствовании микробиологических методов исследования в диагностике БВ все еще остаются спорные вопросы. Диагноз бактериального вагиноза ставится на основании жалоб, особенностей выделений и бактериоскопии (мазок на флору с окраской по Граму). Диагностика бактериального вагиноза основывается на данных

клинического обследования и специальных лабораторных методов исследования [1,2,4,12].

Основными клиническими проявлениями бактериального вагиноза являются гомогенные выделения из влагалища, пенистые, слегка тягучие, белого или серого цвета с неприятным запахом. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При длительно текущем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, нередко напоминают творожистую массу, равномерно распределяются по стенкам влагалища без выраженного его воспаления. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных, но в среднем составляет 20 мл в сутки. В отношении таких клинических признаков, как зуд, диспареуния и дизурия, нет единого мнения. Одни авторы считают, что эти симптомы не характерны для бактериального вагиноза, а другие – выявили их у 15,9–22,9% пациенток. Нередко женщины с бактериальным вагинозом предъявляют жалобы на продолжительные и более обильные менструации, боли внизу живота, выделения из половых путей желтого цвета и др. [3,5,11].

Особенностью бактериального вагиноза является отсутствие признаков воспаления (отека, гиперемии) стенок влагалища. Слизистая оболочка обычного розового цвета. Кольпоскопическая картина характеризуется наличием дистрофических изменений и сочетанием с патологическими процессами шейки матки. Существует и бессимптомное течение заболевания, когда полное отсутствие клинических проявлений заболевания сочетается с положительными лабораторными признаками.

Типичная особенность бактериального вагиноза – отсутствие воспаления, что связывают с возникновением нарушений функциональной активности лейкоцитов (подавления хемотаксической способности и фагоцитоза) в присутствии вагинальной гарднереллы. Следовательно, если

присутствует воспаление - например, когда более 10 лейкоцитов в поле зрения в мазке из влагалища, нужно рассматривать другие диагнозы.

По мнению большинства специалистов, наиболее современная ПЦР (ДНК-диагностика) на гарднереллез не имеет практической важности, так как гарднерелла - не единственная бактерия, размножающаяся при вагинозе, т.е. отсутствие гарднереллеза не есть отсутствие бактериального вагиноза; а во-вторых, гарднерелла и в норме может присутствовать во влагалище, и положительный результат такого высокочувствительного метода, как ПЦР, может говорить только о ее присутствии, а не о преобладании (). При бактериальном вагинозе важно не просто наличие, а количество *Gardnerella vaginalis*. Подтверждением правильности предварительного диагноза является оценка количественного и качественного состава микрофлоры вагинального тракта пациентки, полученная в результате бактериологического исследования выделений из влагалища. Микробиологическое исследование является наиболее достоверным этапом в диагностике бактериального вагиноза. Кроме того, этот метод служит критерием для оценки клинического значения скрининговых методов диагностики и эффективности этиотропной терапии [4,5,12]. Самой высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике бактериального вагиноза обладает культуральный метод. Его высокая информативность обусловлена качественно-количественными показателями состава микробиоценоза влагалища. Соответственно, при бактериальном вагинозе наблюдается уменьшение количества лактобацилл и повышение содержания условно-патогенной флоры. Однако метод относительно дорог и трудоемок, что ограничивает его применение. Особенно полезен этот метод для контроля эффективности лечения.

Кроме скрининг-тестов для диагностики БВ используются хроматографическое исследование микробных метаболитов в вагинальном

содержимом, выявление ферментов-пролин-аминопептидазы и сиалидазы и некоторые другие.

При бактериальном вагинозе происходит изменение влагалищной флоры: преобладание мелкой палочки над нормальной палочкой молочной бактерии, и наличие "ключевых" клеток (клетки влагалищного эпителия, покрытые множеством коккобацилл (*Gardnerella vaginalis*) в отсутствие в мазке лактобацилл (*Lactobacillus spp.*). - картины, встречающейся только при бактериальном вагинозе: это клетки эпителия, "облепленные" мелкой палочкой. В норме при юактериальном вагинозе бактериоскопическая картина характеризуется наличием палочек Дедерляйна (молочные бактерии). Они должны определяться в мазке вместе с эпителиальными клетками (поверхностный слущивающийся слой стенок влагалища) и небольшим количеством лейкоцитов (до 20 в поле зрения микроскопа).

Ключевые клетки (clue cells) связаны с высокой адгезивной способностью вагинальных гарднерелл, в результате чего отмечается их "налипание" на влагалищный эпителий. Никакого отношения к ключам название симптома не имеет. В англоязычной литературе "clue" - ключ - обозначает важный специфический симптом (вроде русского выражения ключ к разгадке)

Диагноз бактериального вагиноза ставится либо при определении клинико-лабораторных критериев Амсея либо при определении баллов Нугента либо при обнаружении так называемых высокоспецифичных маркеров бактериального вагиноза. Обнаружение только *G.vaginalis* и (или) *Mobiluncus sp.* методом ПЦР не дает оснований для подтверждения диагноза бактериального вагиноза.

В настоящее время для диагностики бактериального вагиноза, общепринятыми считаются четыре скрининговых диагностических теста:

1. Патологический характер вагинальных выделений.
2. [pH](#) вагинального отделяемого более 4,5. Щелочная среда влагалищного содержимого является результатом элиминации лактобактерий (или резким снижением их содержания). При попадании в вагинальное отделяемое цервикальной слизи, крови или спермы может наблюдаться ложный положительный результат. Для выполнения pH-метрии можно использовать универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации [pH-метров](#).
3. Положительный аминный тест. Вагинальное содержимое часто имеет запах гнилой рыбы, обусловленный выработкой диаминов в процессе декарбоксилирования аминокислот анаэробами. Соли этих веществ в щелочной среде превращаются в летучие амины.

Выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого. «Ключевые клетки» — это зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами (гарднереллой, мобилункусом, грамположительными кокками). Можно получить ложные положительные результаты, выявив эпителиальные клетки с адгезированными на них лактобактериями; в этом случае необходимо произвести микроскопию влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Метод является самым доступным, недорогим и точным лабораторным тестом. Чувствительность и специфичность данного метода близки к 100%.

В мировой медицинской практике пользуются **клинико-лабораторными критериями, предложенными Amsel R.(1983 г.)**. Диагноз бактериального вагиноза считается подтвержденным при наличии трех или четырех признаков из предложенных критериев. Чувствительность и специфичность критериев Амсея при бактериальном вагинозе определяется в соответствии со стандартными критериями.

Невысокая чувствительность критериев Амсея и наличие бессимптомных форм бактериального вагиноза заставило искать другие методы и критерии подтверждения диагноза. В конце 80-х годов Spiegel предложил использовать балльную систему для диагностики бактериального вагиноза с учетом соотношения морфотипов лактобацилл и вагинальной гарднереллы при микроскопии окрашенного по Граму мазка из влагалища. Однако система не прижилась и только в 1991 году Nugent RP и соавторы предложили свои лабораторные критерии диагностики бактериального вагиноза (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis), которыми до сих пор широко пользуются в мировой медицине (баллы Нугента (Ньюджента))

В основе лежит система баллов (очков) от 0 до 7 и их комбинация для диагностики и оценки степени бактериального вагиноза по оценке трех бактериальных морфотипов влагалища

А - Лактобациллы - большие грам-позитивные палочки (Lactobacillus acidophilus: large gram-positive rods)

В - Вагинальная гарднерелла и бактероиды - мелкие грамвариабельные и грамотрицательные кокки (Gardnerella vaginalis and Bacteroides species :small gram-variable or gram-negative rods)

С - Мобилункус - изогнутые грамвариабельные палочки (Mobiluncus species: curved gram-variable rods). Мазок из влагалища окрашивают по Граму и считают отдельно количество выявленных морфотипов под иммерсионной системой микроскопа.

Не менее распространенным клинико-лабораторным критерием диагноза бактериального вагиноза является определение лактобациллярной степени () Лактобациллярная степень (lactobacillary grades) это показатель заселенности влагалища лактобациллами. Определяется при микроскопии мазка из влагалища, окрашенного по Граму. Ранее под этим термином подразумевалась так называемая чистота влагалища

Для бактериального вагиноза характерной считается II В и III лактобациллярная степень

Использование системы Нугента выявило, что большинство женщин имеют сумму баллов от 4 до 6, что соответствует промежуточной флоре предложенной классификации. Промежуточная флора (или как ее называют сейчас неопределенная) означает, что у женщины нет бактериального вагиноза и в то же время состояние ее влагалища нельзя назвать нормальным. Однако большинство современных исследователей опровергают сам термин промежуточная (неопределенная) микрофлора в системе Нугента и предлагают пользоваться термином частичный бактериальный вагиноз и проводить при нем соответствующие лечебные мероприятия.

Таким образом, для мазков, взятых от больных, страдающих бактериальным вагинозом и окрашенных по Граму, характерны следующие закономерности: 1) наличие большого количества вагинальных эпителиоцитов; 2) наличие «ключевых клеток» – вагинальных эпителиоцитов с адгезированными на них грамвариабельными палочками и/или коккобациллами (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., грамтрицательными облигатно–анаэробными бактериями); 3) резкое снижение или полное отсутствие лактобактерий; 4) наличие большого количества грамвариабельных и/или грамнегативных палочек и/или коккобацилл (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp), а также изогнутых

(вирионоподобных) грамвариабельных палочек (*Mobiluncus* spp);
5) отсутствие или редкое присутствие полинуклеарных лейкоцитов.

Мавзютов Р.А. и соавт. предложили дифференцировать бактериальный вагиноз по трем степеням [3]:
1 степень – компенсированный, для которого характерно полное отсутствие в исследуемом материале микрофлоры при неизмененных эпителиоцитах. Указанное состояние слизистой влагалища не рассматривается в качестве патологического, но отсутствие лактобактериальной флоры свидетельствует о принципиальной возможности заселения пустующей экологической ниши попадающими из наружных половых органов микроорганизмами с последующим формированием БВ ввиду нарушения на фоне отсутствия лактобактерий естественной колонизационной резистентности слизистой. Описанные формы могут наблюдаться при микроскопии в результате «чрезмерной» подготовки пациентки к посещению врача или же после проведения интенсивной химиотерапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины, макролиды и т.д.).
2 степень – субкомпенсированный, характеризующийся количественным снижением лактобактерий, соизмеримым с возрастанием количества сопутствующей грамвариабельной полиморфной бактериальной флоры и появлением в поле зрения единичных (1–5) «ключевых» клеток при относительно умеренном лейкоцитозе (15–25 в поле зрения). «Ключевые» клетки могут быть представлены как покрытыми бактериальной флорой снаружи эпителиоцитами, так и содержащими бактерии внутриклеточно ввиду неспецифического осуществления эпителиальными клетками функций фагоцитоза.

3 степень – декомпенсированный, являющийся клинически выраженным в соответствии с симптоматикой БВ и микроскопически характеризующийся полным отсутствием лактобактерий, когда все поле зрения заполнено «ключевыми» клетками. Бактериальная флора при этом может быть

представлена самыми различными (за отсутствием лактобактерий) микроорганизмами как в монокультуре, так и в различных морфо– и видовых сочетаниях.

С момента определения бактериального вагиноза, как самостоятельного заболевания, безусловным признаком (маркером) его считали [вагинальную гарднереллу](#) (*Gardnerella vaginalis*). Однако уже вскоре было установлено, что вагинальная гарднерелла присутствует в небольшом количестве во влагалище у многих здоровых женщин. Следующим претендентом на маркер бактериального вагиноза считался мобилункус, но было также установлено, что частота его обнаружения высока у женщин и без бактериального вагиноза.

Впоследствии попытки найти микроорганизм, наличие которого было бы специфично только для бактериального вагиноза были оставлены и диагностика его была основана только на клинико-лабораторных критериях Амсея и баллах Нугента. Однако в 1992 году был открыт *Atopobium vaginae*, в 1999 году была установлена его связь с бактериальным вагинозом, а в настоящее время он рассматривается как микроорганизм, специфичный для бактериального вагиноза. Реальными претендентами на маркеры бактериального вагиноза считаются [Leptotrichia species](#), *Megasphaera* sp. и группа вагиноз-ассоциированных бактерий *Clostridium* phylum. Помимо подтверждающего значения для диагноза бактериального вагиноза, определение его маркеров позволяет дифференцировать бактериальный вагиноз от [аэробного вагинита](#), также сопровождающегося отсутствием нормальной лактофлоры и повышением вагинального pH. В настоящее время выделяют 2 группы маркеров бактериального вагиноза:

Маркеры	Определение
Низкоспецифичные <i>Gardnerella vaginalis</i>	Определяются у здоровых женщин и у больных бактериальным вагинозом

Mobiluncus	sp.	Методы
Leptotrichia	sp.	диагностики:микроскопия,ПЦР,культура
Megasphaera sp.		
Высокоспецифичные		Определяются только у женщин с
Atopobium	vaginae	бактериальным вагинозом
Вагиноз-ассоциированные		Методы диагностики:
бактерии Clostridium	phylum	ПЦР,ИФА (для ферментов)
Mucinase	*	
Sialidase *		

* В последнее время появились исследования о специфичности некоторых ферментов, вырабатываемых транзиторными микроорганизмами при бактериальном вагинозе и о возможности использования их определения для диагностики бессимптомного бактериального вагиноза. Речь идет о муциназе (mucinase) и сиалидазе (sialidase). Наличие этих ферментов свидетельствует о патогенности патологической влагалищной микрофлоры, в то время когда микроскопические показатели не превышают норму. Установлено, что у sialidase-позитивных беременных женщин с БВ высока вероятность преждевременного прерывания беременности.

Возвращаясь к целесообразности использования ПЦР для диагностики бактериального вагиноза, следует уточнить, что нельзя категорически отрицать необходимость ее проведения. Во-первых, ПЦР - один из основных методов определения маркеров бактериального вагиноза, а во-вторых для полноценного и эффективного лечения необходимо определить состав микрофлоры, вызвавшей бактериальный вагиноз. Частое и ошибочное мнение - что вагиноз вызван только вагинальной гарднереллой, да *Gardnerella vaginalis* наиболее часто определяется у женщин с вагинозом и занимает доминирующее место в составе условно-патогенной микрофлоры влагалища, но бактериальный вагиноз заболевание с полимикробной

этиологией и назначением только метронидазола (наиболее часто применяемого препарата) ведет к неэффективности назначенного лечения, так как он не оказывает терапевтического действия на других представителей полимикробной ассоциации. Поэтому целесообразно назначать ПЦР для определения следующих микроорганизмов, участвующих в формировании вагиноза:

- *Mobiluncus* spp. - резистентен к метронидазолу и не всегда выявляется при бактериоскопии
- *Mycoplasma hominis* - резистентна к метронидазолу, азилидам и макролидам
- *Mycoplasma fermentans* - резистентна к метронидазолу и кларитромицину
- *Mycoplasma genitalium* - резистентна к метронидазолу и слабочувствительна к клиндамицину
- *Atopobium vaginae* - резистентен к метронидазолу
- [Leptotrichia species](#) - резистентна к метронидазолу и клиндамицину

Очень часто бактериальный вагиноз сочетается с хламидийной и гонококковой инфекцией и трихомониазом - поэтому наличие его является показанием к назначению ПЦР на эти инфекции (особенно учитывая то что процент женщин больных гонореей выявленных при бактериоскопическом исследовании невелик). Отмечается и частое сочетание бактериального вагиноза и наличия [уреаплазменной инфекции](#), поэтому также имеет смысл провести исследование на *Ureaplasma urealyticum*. В настоящее время метод ПЦР рассматривается как основной метод для определения маркеров бактериального вагиноза

Большое значение в диагностике имеют дополнительные методы исследования, такие как рН-метрия и аминотест с 10%-м раствором гидроксида калия. Они относятся к скрининговым методам диагностики и

могут использоваться в повседневной клинической практике. В процессе метаболизма лактобактерий при расщеплении гликогена эпителия влагалища образуется молочная кислота. При нарушении этого механизма происходит гибель лактобацилл, которые выполняют определенную барьерную функцию, а также сдвиг pH в сторону щелочной реакции, которая приводит к росту анаэробов. Как правило, pH влагалищного содержимого более 4,5 свидетельствует о наличии бактериального вагиноза.

Для выполнения pH-метрии можно использовать универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации pH-метров. Материалом для исследования может быть либо вагинальное отделяемое, либо смыв содержимого влагалища стерильным физиологическим раствором с нейтральным значением pH. Чувствительность и специфичность теста составляет 89 и 85% соответственно.

Положительный аминный тест состоит в появлении неприятного запаха «гнилой рыбы» при смешивании в равной пропорции влагалищных выделений с 10%-м раствором гидроксида калия. Рыбный запах, вызываемый алкилированием влагалищного содержимого, свидетельствует о наличии летучих аминов, таких как кадаверин, триметиламин, путресцин, тирамин, изобутиламин, являющихся продуктами жизнедеятельности неспорообразующих анаэробов. Интересен тот факт, что *Gardnerella vaginalis* не продуцирует амины. Эти бактерии высвобождают большое количество аминокислот и пировиноградной кислоты, которые утилизируются другой микрофлорой влагалища. Тем самым *Gardnerella vaginalis* способствует увеличению роста анаэробов, которые, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете.

Поэтому в случаях полного доминирования гарднереллы в составе вагинального микроценоза аминотест будут отрицательными. По разным

данным, чувствительность и специфичность этого диагностического теста составляет 79 и 97% соответственно.

Таким образом, для полноценного лечения бактериального вагиноза необходима комплексная оценка микроскопических, культуральных, клинических критериев заболевания с определением спектра участвующих микроорганизмов, лактобациллярной степени, наличия соматического фона у пациенток, и особенностей клинического течения.

1.3. Актуальные вопросы терапии бактериального вагиноза

Несмотря на то, что дисбиотические нарушения влагалища не относятся к острым заболеваниям, терапия, назначаемая этим больным является чрезвычайно важным и ответственным моментом не только потому, что пациентки годами мучаются выделениями, не получая соответствующей помощи, а еще и в целях профилактики инфекционно–воспалительных заболеваний и их осложнений.

Успешное лечение бактериального вагиноза, как и любого заболевания, зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии. Цель лечения бактериального вагиноза – восстановить нормальную микрофлору влагалища, задержать рост микроорганизмов, не свойственных этому микроценозу. Иными словами, лечение бактериального вагиноза сводится к

1. селективной деконтаминации;
2. восстановлению нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища.

Лечение проводится в два этапа: на первом этапе назначаются препараты с антимикробным действием, направленные на снижение количества анаэробных микроорганизмов.

На первом этапе проводят местное антибактериальное лечение, снижают рН (назначают для этого молочную кислоту), по показаниям - иммунокорректоры, эстрогены, антигистаминные препараты, простогландины. Для снятия симптомов жжения и зуда назначают анестетики. Схемы лечения бактериального вагиноза для беременных и небеременных женщин отличаются, причем лечение бактериального вагиноза в первом триместре беременности проводить не рекомендуется, лечение назначается после оценки рисков для матери и плода.

На втором этапе назначаются эубиотики с целью восстановления микробиоценоза влагалища.

В настоящее время предлагается много методик для коррекции вагинальной микрофлоры. Несмотря на многочисленные методы, поиски эффективного метода лечения ведутся и по сей день. Поскольку бактериальный вагиноз долго рассматривался как неспецифический вагинит, а H.L. Gardner и C.D. Dukes еще в 1955 г. причиной вагинита назвали *Haemophilus vaginalis*, то и предложенные методы лечения были направлены против этого микроаэрофильного микроорганизма. При этом использовали перорально тетрациклин и интравагинально содержащий серу крем. Исходя из представлений, что вагиноз является невоспалительным, но все же инфекционным процессом, многие практические врачи используют для его лечения прежде всего антибактериальные средства с различными механизмами действия. При лечении используют влагалищные свечи и гели с различными антибиотиками и антисептиками, например, метронидазол или клиндомицин.

Классическим и широко распространенным методом лечения является использование препаратов метронидазола, которые многие авторы считают оптимальными для бактериального вагиноза. [3,5,10]. Метронидазол относится к группе антибактериальных препаратов,

содержащих имидазольное кольцо. В течение многих лет препарат применялся в лечении трихомонадной инфекции, лямблиозе и амебиазе. Проникая внутрь микробной клетки, метронидазол превращается в активную форму, связывается с ДНК и блокирует синтез нуклеиновых кислот. Известно, что применение метронидазола в различном режиме эффективно и при бактериальном вагинозе. Рекомендуют Трихопол по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут. Препарат иногда плохо переносится (вызывает тошноту). Абсолютно не совместим с алкоголем. Однако системное лечение снижает вероятность осложнений бактериального вагиноза. Наряду с пероральным приемом возможны варианты местного применения метронидазола в виде геля **Метронидазол, 0,75%** (Флагил, Метрогил), который используется в виде влагалищных аппликаций 2 раза в сутки в течение 5 сут. Местное лечение хорошо переносится, но риск осложнений бактериального вагиноза выше, чем при комплексной или системной терапии. Эффективность применения 0,75% Метронидазолового геля, по разным данным, составляет 85-91 %.

Широкое применение в последние годы при лечении БВ нашел препарат Флагил — производное нитро-5 имидазола, который обладает высокой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов. Препарат назначают по одной вагинальной свече во влагалище в течение 10 дней.

Пероральное применение метронидазола в дозах от 500 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней ведет к излечению заболевания у 90% пациенток. Назначение 2 г метронидазола однократно так же высокоэффективно, как и 5–7 дневные курсы в 80–90% случаях, однако столь большую дозу метронидазола можно применять лишь у ограниченного контингента женщин, неотягощенных сопутствующей патологией.

Альтернативным и достаточно эффективным препаратом для лечения бактериального вагиноза, а также вагинального кандидоза является

Метрогил Плюс. Этот препарат стал широко применяться в последние годы для лечения бактериального вагиноза и сопутствующих ему заболеваний, так как он является комбинированным препаратом для интравагинального применения, эффективность которого обусловлена наличием в его составе двух компонентов: метронидазола и клотримазола. Метронидазол активен в отношении простейших: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, а также грамотрицательных анаэробов: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), *Gardnerella vaginalis*, и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Клотримазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие. Тормозит биосинтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов. В малых концентрациях действует фунгистатически, а в больших – фунгицидно. В фунгицидных концентрациях взаимодействует с пероксидазами и митохондриальными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что также ведет к гибели грибов. Обладает высокой активностью в отношении грибов: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофитов (*Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton flocosum*), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*; простейших: *Trichomonas vaginalis*; грамположительных бактерий: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Клинические испытания препарата проводились при лечении большого количества больных, страдающих цервиковагинитами и вульвовагинитами, вызванными простейшими, грибами, условно-патогенной микрофлорой. Была доказана эффективность препарата Метрогил Плюс, отмечалась высокая частота полных выздоровлений с исчезновением клинических симптомов и нормализацией результатов бактериоскопического

и бактериологического анализов. Препарат вводят интравагинально. Рекомендуемая доза составляет 5 г (один полный аппликатор) 2 раза в сутки (утром и вечером), курс лечения – 5 дней, при необходимости курс лечения можно повторить через 2 недели.

Применяя Метрогил Плюс для лечения бактериального вагиноза и вагинального кандидоза в течение последнего времени, нами была подтверждена его высокая эффективность и безопасность. При этом соблюдался принцип индивидуального подхода к каждой пациентке с учетом клинической формы заболевания, результатов микробиологического анализа.

Данные опроса пациенток показали, что уже на 2–3–й день лечения отмечалось улучшение общего состояния. После окончания курса терапии у подавляющего большинства (94%) беременных отмечалось улучшение. Клинически оно выражалось в исчезновении выделений, гиперемии и отечности слизистой влагалища, чувства жжения и зуда. В мазках и бактериологическом посеве нити мицелия и дрожжевые клетки обнаружены не были. В мазках из влагалища лейкоцитоз составлял до 8–10 в поле зрения.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы о том, что недостаточная эффективность терапии отмечается лишь в тех случаях, когда женщина страдает длительным рецидивирующим вагинальным кандидозом, с указанием на неоднократные курсы лечения различными препаратами, что, по-видимому, может обусловить видовую селекцию штаммов *Candida*, устойчивых к традиционно применяемым лекарственным средствам.

В соответствии с Европейским руководством по клинической оценке противомикробных лекарственных средств эффективность этиотропного лечения оценивается по результатам клинического и микробиологического методов исследования. Эффективность лечения при применении комбинированного препарата Метрогил Плюс составляет 97%.

Вместе с тем при всех вышеперечисленных методах лечения отмечаются рецидивы, возникающие в различные сроки после лечения. По-видимому, это связано с тем, что, ликвидируя условно-патогенные микроорганизмы,

часто нет условий для достаточно быстрого восстановления лактобактерий. В этой связи в комплекс лечения необходимо включать биопрепараты в течение 10 дней после основного курса лечения, такие как ацилакт, бификол, бифидум– и лактобактерин, ввиду их специфического действия, направленного на восстановление нормального соотношения лактобацилл во влагалище и тем самым предотвращающего частоту рецидивов данного заболевания.

Многочисленные исследования показали, что применение таких антибиотиков, как тетрациклин, ампициллин, эритромицин, офлоксациллин эффективно лишь в 14–54% случаев. При применении офлаксоциллина только в 43% случаев наступало излечение. Для лечения женщин с бактериальным вагинозом в клиниках также предложено использование β -лактамных антибиотиков, например, комплекс амоксициллина и клавулоновой кислоты, где последняя играет роль ингибитора β -лактамаз резистентных штаммов бактерий (например, *Bacteroides fragilis*). Препарат назначается по 2 г в сутки в течение 7 дней. Схема лечения предусматривает совмещение введения препарата путем приема per os и внутримышечно. Суточная доза препарата при приеме внутрь не должна превышать 1,5 г (3 приема в день перед едой). При внутримышечном введении доза рассчитывается таким образом, чтобы количество клавулоновой кислоты не превышало 200 мг на инъекцию и 1200 мг в сутки.

Из современных антибактериальных препаратов сегодня наиболее признан клиндамицин. Назначается внутрь в таблетках и вагинально. В последние годы особую популярность приобрел Далацин-вагинальный крем (2% клиндамицина фосфат), который представляет собой антибиотик широкого спектра действия, воздействующий на анаэробный компонент микрофлоры влагалища. Препарат выпускается в тубах по 15 г с прилагающимися 3-разовыми аппликаторами. **Крем Клиндамицин, 2%** (Далацин) вводят во влагалище с помощью прилагаемого аппликатора 1 раз в

сутки (на ночь) в течение 5 сут. Эффективность его составляет, по данным различных авторов, от 86 до 92%.

Клиндамицин (Климицин, Далацин) по 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут. Клиндамицин подавляет рост не только *Gardnerella vaginalis*, но и лактобацилл (*Lactobacillus spp.*). Поэтому клиндамицин показан при непереносимости метронидазола. Клиндамицин представляет собой хлорированное производное линкомицина и имеет преимущество перед последним, поскольку обладает большей антибактериальной активностью и легче адсорбируется из кишечника. Препарат связывается с рибосомами и ингибирует синтез белка. Он активен в отношении облигатно-анаэробных микроорганизмов. Перорально препарат назначают по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Период полувыведения клиндамицина составляет 3 ч. Результаты исследований эффективности клиндамицина показали, что у 91% пациенток с вагинальным дисбактериозом наблюдалось клиническое выздоровление.

Среди частых осложнений при применении вышеизложенных препаратов следует отметить кандидозный вульвовагинит (6–16%). Для его профилактики необходимо назначать антифунгальные препараты – нистатин по 2000 мг в сутки в течение 5 дней или флуконазол 1 таблетка (150 мг) внутрь одновременно с началом лечения. Однако оральный прием препаратов может осложняться развитием псевдомембранозного колита, диареей. Учитывая то, что наряду с высокой эффективностью при пероральном применении данных терапевтических средств наблюдается большое число нежелательных побочных реакций, многие клиницисты отдают предпочтение местному влагалищному пути введения препаратов при вагинальном дисбактериозе, который не уступает по эффективности пероральной терапии [2,5,6]. Данный путь терапии является более предпочтительным, так как при местной аппликации препарат вносится непосредственно в нишу, колонизированную возбудителями

заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз антимикробного препарата, с одной стороны, а с другой – исключается системное воздействие на здоровые ткани и снижается возможность развития системных побочных реакций. Эти преимущества позволяют применять местное лечение у беременных и лактирующих женщин [1,14].

В связи с развитием ятрогенных осложнений в настоящее время предпочтение отдается комбинированным препаратам. Опубликованы положительные результаты применения препарата Тержинан, в состав которого входит тинидазол (тернидазол), который воздействует на анаэробный компонент микрофлоры влагалища; антибиотик-антимикотик — нистатин, подавляющий рост дрожжеподобных грибов; неомицина сульфат — действие которого направлено на грамположительные и грамотрицательные бактерии; микродоза преднизолона — позволяющая быстро купировать в острой стадии симптомы воспаления (гиперемию, боль, зуд и т.д.). При комплексном клинико-лабораторном исследовании 68 пациенток в возрасте от 18 до 50 лет, которые предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом, зуд, жжение в области вульвы и влагалища. Диагноз БВ был установлен у 32 пациенток, которым был назначен препарат Тержинан по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней. Улучшение состояния большинство пациенток отметили уже на вторые-третьи сутки от начала применения препарата. В целом, по результатам клинико-лабораторного исследований эффективность терапии Тержинаном составила 92,4%, что проявлялось нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, значительным снижением рН среды влагалища (4,3—4,7), отрицательным аминным тестом, субъективным и объективным улучшением, которое характеризовалось исчезновением или уменьшением выделений из половых путей.

Это позволило констатировать, что препарат Тержинан обладает высокой эффективностью, не оказывает системного влияния на организм, не

требует с целью профилактики вагинального кандидоза дополнительных антимикотических средств, удобен в применении. Кроме того, препарат может быть применен у пациенток с экстрагенитальной патологией. Следовательно, применение Тержинана является перспективным современным методом лечения бактериального вагиноза.

Второй этап лечения бактериального вагиноза

Для лечения используют бактериальные препараты для восстановления микрофлоры влагалища. Лечение эубиотиками начинают через 2-3 дня после окончания лечения антибактериальными средствами. На втором этапе лечения в последние годы применяют биопрепараты. Основные требования, которые предъявляются к штаммам микроорганизмов, рассматриваемые как биотерапевтические агенты являются: способность их прикрепляться к эпителиоцитам и приживляться во влагалище; продуцировать молочную кислоту и бактериоцины, подавляющие рост и размножение возбудителей инфекций, передаваемых половым путем; неинвазивность и непатогенность; устойчивость к вагинальным спермицидам; отсутствие местной канцерогенности; сохранение биологических свойств при хранении и доступные цены. Проведение второго этапа лечения без первого неэффективно! В связи с важностью обсуждаемой проблемы, следует обратить внимание на средства для коррекции различных микробиоценозов организма человека - **жидкие бактериальные концентраты или жидкие пробиотики**. Эти препараты представляют собой микробную массу бактерий в живой биологически - активной форме. Приготовлены на основе чистых культур микроорганизмов, представителей нормальной микрофлоры человека и имеют ряд преимуществ перед сухими пробиотиками.

Во-первых, **бактерии находятся в биологически-активном состоянии** и начинают работать с первых минут попадания на слизистые оболочки. Во-вторых, жидкие концентраты содержат разнообразные продукты жизнедеятельности бактерий. К таким продуктам относятся: органические кислоты (в т.ч. молочная, уксусная, пропионовая); антибиотики естественного происхождения, представляющие собой липополисахаридобелковые комплексы, в том числе термостабильные (лактоцидин, лактолин). Механизм действия этих препаратов заключается в том, что за счет создания кислой среды и выраженного антимикробного действия происходит подавление развития патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры (сальмонеллы, стафилококк, протей, дифтерийные палочки, листерии, дрожжеподобные грибы р.Candida и др.).

Кроме того, **комплекс формирует иммунный статус организма**. Он стимулирует лимфоидный аппарат, участвует в создании общего пула иммуноглобулинов, повышает активность лизоцима, формирует неспецифическую защиту и иммунорезистентность. Это в свою очередь, стимулирует изгнание из клеток внутриклеточных паразитов, таких как микоплазмы, хламидии, листерии, не говоря уже о воздействии на банальную микрофлору.

С целью коррекции вагинальных дисбиотических процессов, а также активации клеточного и гуморального факторов иммунитета на втором этапе этиотропного лечения БВ применяют такие препараты как ацилакт, бифидумбактерин, лактобактерин, препарат Жлемик, биовестин, биовестин-лакто и др., которые стимулируют рост собственной лактофлоры влагалища, способствуют снижению числа рецидивов заболевания за счет повышения защитных свойств влагалища. Важно подчеркнуть, что назначение биопрепаратов целесообразно после контрольного микробиологического исследования на наличие грибов, подтверждающего их отсутствие.

При лечении женщин с нарушениями вагинальной микрофлоры необходимо уделять внимание состоянию микробиоценоза кишечника, так как между кишечником и влагалищем имеется взаимосвязь и существует постоянная возможность подселения условно-патогенных микробов из прямой кишки во влагалище. Поэтому при лечении дисбиоза влагалища параллельно необходимо проводить оценку состояния микрофлоры кишечника и при необходимости включать в комплекс лечебных мероприятий назначение биотерапевтических препаратов для одновременной коррекции микрофлоры влагалища и кишечника.

Эффективность лечения *бактериального вагиноза* оценивается по исчезновению субъективных ощущений, динамике клинических симптомов заболевания, нормализации лабораторных показателей. Пациентки с БВ, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с неприятным запахом, особенно после полового акта или во время менструации. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами. При прогрессирующем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, обладают свойством пениться, слегка тягучие и липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных. Другие жалобы, такие как зуд, дизурические расстройства, диспареуния, встречаются реже и могут совсем отсутствовать или появляться периодически.

Первое клинико-лабораторное обследование следует проводить через неделю после завершения лечения бактериального вагиноза, повторное - через 4-6 недель. Во время лечения бактериального вагиноза и контрольного наблюдения рекомендуется использование барьерных методов контрацепции. Половым партнёрам женщин с бактериальным вагинозом целесообразно обследование и, при необходимости, лечение. Тем не менее,

некоторые врачи предпочитают провести такое лечение в случаях упорных или рецидивирующих заболеваний у женщин.

Результаты проведенных исследований позволили нам выделить 2 варианта клинического течения БВ: бессимптомное и с клиническими симптомами. При бессимптомном течении отсутствуют клинические проявления заболевания наряду с положительными лабораторными признаками. Второй вариант течения БВ характеризуется: длительными (в среднем 2—3 года), обильными, жидкими, молочного или серого цвета выделениями преимущественно с неприятным запахом «гнилой рыбы»; частым сочетанием с патологическими процессами шейки матки; рецидивирующим течением.

Критерием эффективности лечения служит исчезновение клинических проявлений заболевания. В отсутствие симптомов заболевания дальнейшее наблюдение не требуется. У больных с частыми рецидивами необходимо дополнительное обследование для выявления причин рецидивирования (гормональные нарушения и т.д.). Учитывая неблагоприятное влияние бактериального вагиноза на исход беременности, рекомендуется проводить контрольное обследование через 1 мес после окончания терапии.

Таким образом, бактериальный вагиноз представляет сложную актуальную медико-социальную проблему в связи с распространенностью, влиянием на репродуктивное здоровье как женщин, так и мужчин, а также в связи со сложностью патогенеза и трудностями терапии. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения проблемы, факторов риска и эпидемиологии бактериального вагиноза, а также разработке эффективных методов терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных.

Клинико-эпидемиологические исследования проводились в Ташкентском Областном КВД и Республиканской кожно-венерологической больнице в 2009-2011гг. Обследовано 167 женщин, обратившихся в гинекологический кабинет и к дерматологу с жалобами на какие-либо симптомы ВЗОМТ (вагинальные выделения) для обследования и исключения ИППП. Проведены лабораторные исследования на ИППП, а также микробиологические исследования вагинальной микрофлоры.

Клинические наблюдения проводили у 67 женщин находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в ТашОКВД с установленным диагнозом бактериального вагиноза. Больные были в возрасте 18-46 лет, средний возраст 29+ 13 лет.

2.2. Методы клинического обследования и контроля.

Всем больным назначали общие клинические методы исследования: общий анализ крови, мочи, содержание глюкозы в крови, при необходимости исследовали другие биохимические показатели.

Диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании данных объективного осмотра и особенностей клинической картины, анамнеза, результатов микроскопического и культурального исследования генитальных выделений, цервикального канала, результатов обследования половых партнеров.

2.2.1. Микробиологические методы исследования

Микробиологические исследования проводили в бактериологической лаборатории ТашОКВД, РККВБ, а также в лаборатории кафедры микробиологии ТМА (проф. Мухамедов И.М.)

Для определения вагинальной и цервикальной микрофлоры использовали следующие питательные среды.

№	Питательные среды	Условия культивирования	Выделено
1.	Агар для бифидобактерий «Блаурокко»	анаэроб	Бифидобактерии
2.	Агар МРС-4	микроаэрофил	Лактобактерии
3.	Натрий азидовый кровяной агар	анаэроб	Общее количество анаэробов, анаэробные кокки
4.	Шоколадный агар	микроаэрофилы	Гарднереллы
5.	Кровяной агар	аэроб	Общее количество аэробов, стрептококки
6.	Желточно-солевой агар, агар для стафилококков №110	аэроб	Стафилококки
7.	Среда Эндо	аэроб	Энтеробактерии, эшерихии
8.	Среда Сабуро	аэроб	Грибы
9.	Свежий приготовленный агар (по Щукевичу)	аэроб	Протей
10.	Агар для микоплазм	аэроб	Микоплазмы, уреаплазмы
11.	Среда Бейли	аэроб	гонококки

Методы определения ключевых клеток

В настоящее время для диагностики бактериального вагиноза, общепринятыми считаются четыре скрининговых диагностических теста:

1. Патологический характер вагинальных выделений.
2. **pH** вагинального отделяемого более 4,5. Щелочная среда влагалищного содержимого является результатом элиминации лактобактерий (или резким снижением их содержания). При попадании в вагинальное отделяемое цервикальной слизи, крови или спермы может наблюдаться ложный положительный результат. Для выполнения pH-метрии можно использовать

универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации [pH-метров](#).

3. Положительный аминный тест. Вагинальное содержимое часто имеет запах гнилой рыбы, обусловленный выработкой диаминов в процессе декарбоксилирования аминокислот анаэробами. Соли этих веществ в щелочной среде превращаются в летучие амины.

4. Выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого. «Ключевые клетки» — это зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами (гарднереллой, мобилункусом, грамположительными кокками). Можно получить ложные положительные результаты, выявив эпителиальные клетки с адгезированными на них лактобактериями; в этом случае необходимо произвести микроскопию влагалищных мазков, окрашенных по Граму. Метод является самым доступным, недорогим и точным лабораторным тестом. Чувствительность и специфичность данного метода близки к 100%.

2.2.2. Критерии лабораторной диагностики бактериального вагиноза (Amsel R.(1983 г)).

В мировой медицинской практике пользуются клинко-лабораторными критериями, предложенными Amsel R.(1983г). Диагноз бактериального вагиноза считается подтвержденным при наличии трех или четырех признаков из предложенных критериев:

Критерии	№	Определение	Признак БВ
Клинический	I	Осмотр влагалища зеркалом , кольпоскопия	Обильные гомогенные, бело-серые с неприятным запахом выделения
Клинко-лабораторный	II	Определение pH влагалища	pH >4,5

		индикаторной полоской	
	III	Тест КОН (whiff test) - добавление к выделениям из влагалища в пробирке 10% КОН	Появление специфического запаха
Лабораторный	IV	<u>Микроскопия мазка</u> из выделений из влагалища как нативного препарата или окрашенного пр Граму	Обнаружение "ключевых клеток"*

Чувствительность и специфичность критериев Амсея при бактериальном вагинозе определяется в соответствии со стандартными критериями.

Диагностический метод	Чувствительность	Специфичность
Все критерии Амсея	37	99
Вагинальный pH > 4.5	83	69
Ключевые клетки	33	98
Положительный тест КОН	45	96
Специфические выделения	35	85

в 1991 году Nugent RP и соавторы предложили свои лабораторные критерии диагностики бактериального вагиноза (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis), которыми до сих пор широко пользуются в мировой медицине (баллы Нугента (Ньюджента))

В основе лежит система баллов (очков) от 0 до 7 и их комбинация для диагностики и оценки степени бактериального вагиноза по оценке трех бактериальных морфотипов влагалища

А - Лактобациллы - большие грам-позитивные палочки (Lactobacillus acidophilus:large gram-positive rods)

В - Вагинальная гарднерелла и бактероиды - мелкие грамвариабельные и

грамотрицательные кокки (*Gardnerella vaginalis* and *Bacteroides* species :small gram-variable or gram-negative rods)
 С - Мобилункус - изогнутые грамвариабельные палочки (*Mobiluncus* species:curved gram-variable rods). Мазок из влагалища окрашивают по Граму и считают отдельно количество выявленных морфотипов под иммерсионной системой микроскопа.

Диагностические баллы и диагноз бактериального вагиноза

Баллы	A	Lactobacilli	B	Gardnerella	C	Mobiluncus
0	более 30 морфотипов		нет морфотипов		нет морфотипов	
1	5 - 30 морфотипов		один морфотип		один морфотип	
2	1-4 морфотипа		1-4 морфотипа		1-4 морфотипа	
3	один морфотип		5 - 30 морфотипов		5 - 30 морфотипов	
4	нет морфотипов		более 30 морфотипов		более 30 морфотипов	

Количество полученных баллов суммируют (A+B+C)

0 - 3 балла: нормальная микрофлора,

4 - 6 баллов: промежуточная микрофлора

=> 7 баллов: бактериальный вагиноз (Information from Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol, 1991)

Не менее распространенным клинико-лабораторным критерием диагноза бактериального вагиноза является определение лактобациллярной степени. Лактобациллярная степень (lactobacillary grades) это показатель заселенности влагалища лактобациллами. Определяется при микроскопии

мазка из влагалища, окрашенного по Граму. Ранее под этим термином подразумевалась так называемая чистота влагалища

**Критерии оценки степени заселенности лактобациллами
влагалища**

C A Spiegel 1993 Gilbert G G Donders 2000

Степень	Морфологическая картина
I	Преимущественно лактобациллярные морфотипы, с незначительным количеством кокков
II А	Лактобациллярные морфотипы и значительное количество кокковой флоры, но количество лактобацилл превышает количество кокков
II В	Лактобациллярные морфотипы и значительное количество кокковой флоры, но количество кокков превышает количество лактобацилл
III	Присутствие коккоподобной флоры и отсутствие лактобацилл

Для бактериального вагиноза характерной считается II В и III лактобациллярная степень

**2.2.3. Методы обследования на инфекции, передаваемые половым
путем (ИППП)**

Все больные были обследованы на сифилис, по показаниям на ВИЧ-инфекцию, гонококковую инфекцию, урогенитальный трихомониаз, урогенитальный кандидоз, хламидиоз. Серологические методы диагностики сифилиса включали микрореакцию преципитации, РСК с кардиолипновым и трепонемным антигенами и реакции РИТ,РИФ, а также обследование на ВИЧ-инфекцию методом ИФА .

Микрореакция преципитации (экспресс-метод) проводили по методике Овчинникова Н.М. и соавт, (1987). Реакция основана на феномене образования преципитата (комплекса антиген-антитело), возникающего при добавлении к плазме или сыворотке больного сифилисом эмульсии кардиолипинового антигена. Результат оценивается по величине образовавшихся хлопьев, определяемых невооруженным глазом над источником света, как резкоположительный (4+), положительный (3+), слабоположительный (2+), сомнительный (+), отрицательный (-)

Реакцию связывания комплемента (РСК) с кардиолипиновым и трепонемным антигенами проводили по методике Овчинникова Н.М. и соавт (1987). При наличии эрозивных поражений на коже гениталий проводили микроскопическое исследование на бледную трепонему проводили методом темнопольной микроскопии (феномен Тиндаля.)

Для выявления гонореи и трихомониаза проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого , взятого петлей из 3 точек : из глубины мочеиспускательного канала, заднего свода влагалища, канала шейки матки. Мазки окрашивали по Грамму и микроскопировали. Для диагностики торпидной и хронической гонореи использовали бактериологический посев патологического материала на асцит-агаровую питательную среду на кроличьем бульоне с кусочками печени. Исследования проводили после комбинированной провокации, рост колоний на питательной среде учитывали через 24, 48, 72 часа, а также на 4 сутки после посева.

Для выявления мочеполового трихомониаза проводили микроскопические исследования нативных и окрашенных препаратов отделяемого , взятого из трех точек . Для бактериологической диагностики использовали посев патологического материала на питательную среду, приготовленную из стандартных кровезаменителей с истекшим сроком годности.

2.2.5. Методы лабораторной диагностики урогенитального кандидоза

Взятие материала для исследования на дрожжевые грибки

Материал для исследований получали стерильной бактериологической петлей из 3 точек : исследовали отделяемое слизистой уретры, влагалища , цервикального канала матки. В случае положительных результатов при микроскопии препарата, окрашенного по методу Романовского-Гимза и Грама, определялись одиночные и почкующиеся бластоспоры, представляющие собой округлые или овоидные клетки размером 2-4 x 5-7 мкм., а также нити псевдомицелия. Обнаружение псевдомицелия является важным подтверждением лабораторного заключения о дрожжеподобной природе возбудителя.

Для получения культуры дрожжевых грибов производили бактериологический посев на среду Сабуро (с биомицином). Для этого патологический материал (соскоб со стенки уретры, отделяемое заднего свода влагалища) засеивали по обычной микробиологической методике в пробирки со средой.

2.2.6. Методы лабораторной диагностики хламидий.

Для выявления урогенитального хламидиоза использовали метод индикации хламидий в мазках (ТАш ОКВД) , а также определение хламидийных антител иммунофлюоресцентным методом и использованием набора «Хламискан» (РККВБ)

Обследование на другие ИППП

Обследование на ВПГ, ЦМВ, уреаплазмы, проводили выборочно у части больных методом ИФА.

2.3. Методы лечения

Больным назначали лечение в соответствии со стандартами, разработанными РНИМЦДиВ МЗ РУз (2005). В соответствии с поставленными в работе задачами больные были распределены в 2 группы

сравнения. В основной группе пациенткам назначали в комплексе с другими препаратами секнидокс (секнидазол) , пробиотик....., местно пациентки получали обработки раствором «Цитеал» в разведении 1:10, свечи «Неопенетран» Секнидокс назначали по стандартной методике 1 раз в день в дозе 2 г . Лечение проводили в 2 этапа. В контрольной группе больные получали метранидазол или лечение тинидазолом однократно в дозе 2г, местно назначали вагинальные свечи «Полижинакс». В контрольной группе (60 больных) группе получали

2.4. Методы статистической обработки материала

Для статистической обработки полученных результатов использовали методы вариационной статистики с определением критерия достоверности Стьюдента. Достоверными считали различия, при которых значения Р было меньше или равно 0,5 $P < 0,05$.

Глава 3.

СОЦИАЛЬНО- ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

3.1. Анализ частоты распространения ИППП и бактериального вагиноза среди женщин фертильного возраста в разных социальных группах

Изучали частоту выявления данной инфекции у лиц, обратившихся в Таш ОКВД или в гинекологический кабинет РКККВБ с симптомами ВЗОМТ, либо для обследования на ИППП.

Всего было обследовано 167 женщин, из них различные ИППП установлены у 105. Из них у 1 больной (0,95%) при обследовании был установлен диагноз вторичного свежего сифилиса, у 3 (2,86%) - хроническая гонорея, урогенитальный трихомониаз был выявлен у 11 (10,45%), кандидоз – у 37 (35,2%), урогенитальный хламидиоз – у 38 (36,2%), генитальный герпес у 3 (2,86%). При этом у 25 больных отмечались смешанные кандидозно-трихомонадные, кандидозно-хламидийные и трихомонадно-хламидийные инфекции. У 67 (40,1%) женщин был диагностирован бактериальный вагиноз.

Частота выявления ИППП и БВ у женщин фертильного возраста

Табл.1

Сифилис.	гонорея	трихомониаз	кандидоз	хламидиоз	Генитальный герпес	Бак. вагиноз
1 0,95%	3 2,86%	26 24,76%	47 44,7%	38 36,2%	3 2,86%	67 40,1%

Подобный анализ позволяет сделать вывод, что наиболее часто среди женщин фертильного возраста с симптомами ВЗОМТ или вагинальными

выделениями распространены ИППП 2 поколения - урогенитальный кандидоз, хламидиоз и трихомониаз, при этом в 23,8% случаев отмечается микст-инфицирование возбудителями этих заболеваний. Наряду с инфекциями, передаваемыми половым путем, у обследованных женщин отмечается высокая распространенность бактериального вагиноза (БВ).

В целом ИППП выявляются у 62,9% фертильного возраста с симптомами ВЗОМТ, а у 40,1 % при клиническом и микробиологическом обследовании диагностируется бактериальный вагиноз.

Изучены клинико-эпидемиологические особенности, причины и факторы риска развития бактериального вагиноза у женщин разных социальных групп.

Из числа 67 женщин с БВ в возрасте до 19 лет было 17 больных (25,4%), 20-29 лет – 27 больных (40,3%), в возрасте 30-39 лет -15 больных (22,4%), старше 40 лет – 10 больных (14,9%) (табл.2). Таким образом, распространенность бактериального вагиноза во всех возрастных группах была примерно одинаковой.

Возрастная структура больных бактериальным вагинозом

Табл.2

всего	Возрастные группы больных хламидиозом			
	До 19 лет	20-29 лет	30-39 лет	Старше 40
67	17(25,4%)	27(40,3%)	15(22,4%)	10(14,9%)

Анализ эпидемиологических данных литературы свидетельствует о различиях в частоте выявления БВ в разных социальных группах. В связи с этим мы проанализировали социальный состав больных по их семейному и профессиональному статусу.

Состояло в браке – 22 (32,8%) женщин , разведенных было 9 (13,4%), остальные 36 (53,7%) женщин никогда не состояли в браке.

Семейное положение больных бактериальным вагинозом

Табл.3

Всего больных	замужние	разведенные	незамужние
67	22 (32,8%)	9 (13,4%)	36 (53,7%)

Структура профессиональной занятости больных БВ несколько отличается от особенностей профессионального статуса больных с ИППП. Бактериальный вагиноз часто выявляется у женщин социально – адаптированного статуса, чаще в возрасте 30-40 лет, имеющих семью, не имевших в прошлом эпизодов ИППП. В профессиональной структуре больных было служащих – 17 (25,4%). В их числе - педагоги средних и высших учебных заведений, экономисты, операторы вычислительной техники, имеющие высшее и среднее специальное образование. Достаточно высоким оказался удельный вес студенток различных высших и средних специальных учебных заведений- 9 (13,4%), из них у 3, состоящих в браке. Столько же случаев БВ было выявлено среди домохозяек - 9 (13,4%). В целом среди женщин, состоящих в браке и имеющих 1 полового партнера, БВ установлен в 29 (43,3%). В остальных случаях бактериальный вагиноз чаще выявлялся у незамужних женщин, неработающих, с частой сменой половых партнеров, с высоким риском заражения ИППП, в прошлом уже имевших эпизоды ИППП в анамнезе. Здесь преобладали домохозяйки, студентки, а также женщины, задержанные органами РОВД, как лица, оказывающие интимные услуги за вознаграждение. Высшее образование имели 22 женщины (32,8%), среднее – 29(43,3%), среднее специальное – 15 (22,4%), незаконченное высшее – 9 (13,4%).

Сведения о профессиональной занятости и уровне образования представлены в таблице 3 и на рис 1.

Профессиональная структура больных бактериальным вагинозом

Табл.4

Всего	служащие	студентки	Н/р,в том числе ЖКС	домохозяйки
67	17 (25,4%).	9 (13,4%),	29(43,3%)	12(17,9%)

Таким образом, в группе социально-адаптированных женщин и среди контингента повышенного поведенческого риска распространенность бактериального вагиноза не имеет существенных отличий, хотя отмечается небольшой перевес среди пациенток с рискованным сексуальным поведением (43,3% и 56,7%).

Характеристика сексуального поведения: Для большинства женщин характерно раннее начало половой жизни. Будучи несовершеннолетними впервые вступили в половую связь 72,1% женщин. Половую жизнь до брака начали 49 (73,13%) .

Оказание платных интимных услуг в связи с низкой обеспеченностью (материальная заинтересованность) отметили 28 (41,79%). Факторы физического влечения – 5,5% и любопытства – 22,1% Частота половых контактов значительно варьировала от 1- до 10 в сутки, на момент опроса 6 женщин имели 1 постоянного «клиента», не исключая случайных контактов, в остальных случаях в основном были часто меняющиеся «проезжие» половые партнеры, «стихийные» половые связи.

Результаты опроса в большинстве случаев свидетельствуют об отсутствии критичности в отношении своего здоровья. Более 52,4% из них не проходили медицинского наблюдения, часто употребляли алкоголь.

Таким образом, среди женщин с БВ из группы поведенческого риска преобладают молодые женщины от 18 до 30 лет, с низким образовательным уровнем, не имеющие официальной или постоянной работы, одинокие (незамужние, разведенные), инертные в общественной жизни, злоупотребляющие алкоголем, с рискованным сексуальным поведением и

низкой информированностью об ИППП и ВИЧ/СПИДе, с высокой частотой распространения урогенитальных ИППП. Следует отметить также низкий процент самостоятельной обращаемости в лечебные учреждения, а также проведение самолечения до поступления в стационар.

Структура ИППП у женщин повышенного поведенческого риска

Табл.

сифилис	гонорея	трихомониаз	кандидоз	ВИЧ-инфекция
4	3	15	26	2

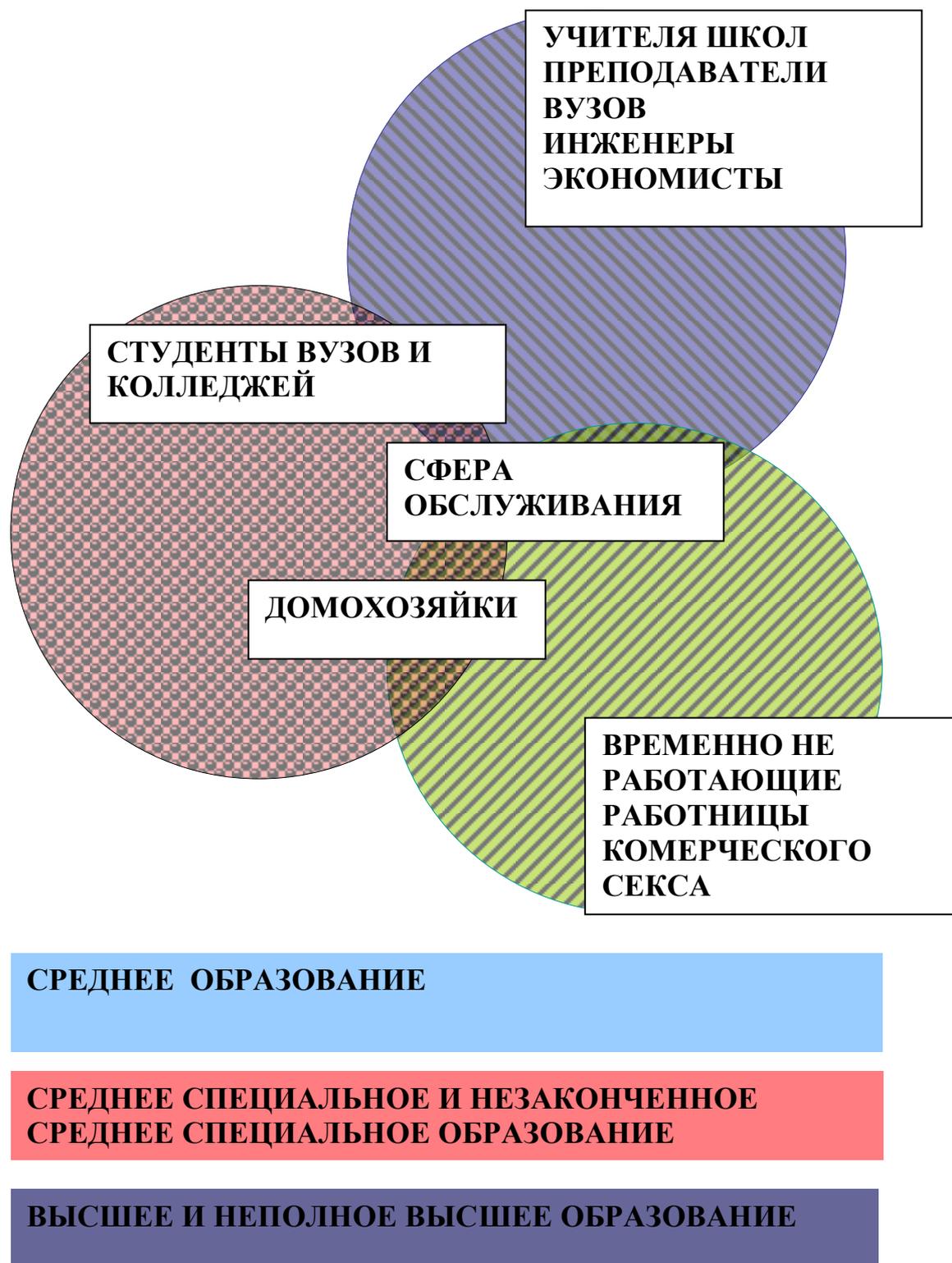


Рис 1. Профессиональный состав и уровень образования у женщин, больных бактериальным вагинозом

Преобладают урогенитальные инфекции с многоочаговыми поражениями, торпидным и хроническим течением. В большинстве случаев выявляется трихомонадная, гонококковая и кандидозная инфекции, при этом более 30% случаев характеризуются микст - инфицированием, в том числе с сифилитической и/или ВИЧ-инфекцией.

Несмотря на то, что многие больные имели высшее образование уровень просвещенности среди наблюдаемого контингента был достаточно низким.

В большинстве случаев заболевание было выявлено при обращении с симптомами урогенитальных выделений или хронических воспалительных заболеваний органов малого таза для обследования на ИППП - 30 больных (44,8%), в том числе по поводу бесплодия 15 женщин (22,4%), невынашивания беременности - 5(7,4%) , направленных акушерами-гинекологами. Среди больных ИППП и при обследовании источников заражения и лиц, имевших половые контакты с больными ИППП было выявлено 37 больных, что составило 55,2% (табл.5).

Пути выявления бактериального вагиноза у женщин фертильного возраста

Табл.5

всего	Обратились с симптомами ВЗОМТ или выделений			Выявлены среди больных ИППП и при обследовании лиц, имеющих половые контакты с больными ИППП
	Всего 30(44,8%)	Направлены гинекологами		
	В КВД	В связи с бесплодием	Невынашивание беременности	
67	8(11,9%)	15(22,4%)	7(10,5%)	37(55,2%)

Таким образом, среди женщин фертильного возраста с симптомами воспалительных заболеваний органов малого таза отмечается высокая

распространенность бактериального вагиноза. Частота выявления бактериального вагиноза у женщин повышенного поведенческого риска значительно выше и сочетается с высокой частотой выявления урогенитальных ИППП, что является этиопатогенетическим фактором риска и имеет важное эпидемиологическое значение.

3.2. Сравнительная характеристика нарушений вагинального микробиоценоза у женщин разных социальных групп.

Исследованы состояние микрофлоры влагалища и цервикального канала у 20 здоровых женщин, у 58 женщин с синдромом вагинальных выделений, в том числе у 26 женщин, состоящих в браке и не имевших в анамнезе ИППП, и у 32 женщин из группы повышенного поведенческого риска, в прошлом имевших один или несколько эпизодов ИППП.

В норме у здоровых женщин во влагалище и в цервикальном канале высевается однотипный спектр микроорганизмов. Однако высеваемость микробов анаэробной группы выше в цервикальном канале. При этом особенно увеличивается количество лактобактерий.

Высеваемость микроорганизмов факультативной группы у здоровых женщин, напротив, выше во влагалище, чем в цервикальном канале.

В группе женщин с симптомами ВЗОМТ или урогенитальных выделений, отмечаются дисбиотические изменения, особенно выраженные у пациенток с рискованным типом сексуального поведения, частыми случайными половыми контактами и наличием ИППП в анамнезе.

Так, в анаэробной группе микробов количество большинства представителей достоверно снизилось. Количество лактобактерий составило $1g2,30 \pm 0,11$ КОЕ/мл, при норме, равной $5,52 \pm 0,23$ КОЕ/мл. Отмечается увеличение колоний пептострептококков, что, по всей видимости, является компенсаторно-приспособительной реакцией. В факультативной группе

общее количество микроорганизмов возросло и составило $10^{7,15 \pm 0,41}$ КОЕ/мл при норме $4,80 \pm 0,17$ КОЕ/мл.

Резко возросла высеваемость кокковых микробов. Появился рост патогенных кокков, таких как стафилококки и стрептококки. Также, увеличился рост эшерихий и грибов рода *Candida*. Отмечаются гарднереллы, микоплазмы, хламидии, хотя их количество незначительно.

В цервикальном канале у женщин из группы риска обнаружены изменения, похожие на изменения во влагалище, но они определяются в меньшей количественной степени.

Были изучены спектр и частота встречаемости микроорганизмов из генитального тракта. У здоровых женщин флора влагалища представлена в основном лактобактериями (95,2%) и бифидобактериями (90,3%). Вся остальная флора выделяется значительно реже. Так пептострептококки, эпидермальные стафилококки и стрептококки группы D (энтерококки) представлены почти в одинаковых пропорциях и составили 30-35%. В то же время микробы, относящиеся к возбудителям урогенитальных инфекций (микоплазмы, хламидии), а также гарднереллы, высеваются в 1-10% случаев. Среди всех изучаемых групп микроорганизмов наименьшую частоту высеваемости имеют патогенные штаммы стафилококков и стрептококков.

В группе риска у женщин во влагалище количество лактобактерий уменьшилось составило 53,4%, количество бифидобактерий составило 51,2%. На этом фоне стали чаще высеиваться факультативные микробы, например эпидермального стафилококка по высеваемости составил 40,5%, эшерихии – 37,3%, грибы – 39,9%.

Отмечается высокая частота высеваемости микроорганизмов, относящихся к гарднереллам. Частота их встречаемости составила 65,3%, при норме, равной 11,2%.

Таким образом, у женщин с симптомами вагинальных выделений в особенности в группе повышенного поведенческого риска, с высоким уровнем распространенности ИППП, отмечены значительные качественные и

количественные изменения микрофлоры влагалища и цервикального канала, что по-видимому связано не только с инфицированием различными ИППП, но и с особенностями поведения. Частая смена половых партнеров, отсутствие средств индивидуальной защиты и профилактики ИППП, недостаточность или отсутствие необходимой своевременной санации половых органов способствуют изменению спектра нормальной микрофлоры, соотношения анаэробных и факультативных микроорганизмов, появлению микроорганизмов, не свойственных данному биотопу. Нарушения микробиоценоза, изменение рН вагинального секрета способствует развитию полимикробного невоспалительного синдрома – бактериального вагиноза.

3.3. Клинико-микробиологические особенности бактериального вагиноза у женщин фертильного возраста

Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска у женщин с бактериальным вагинозом изучали у 67 пациенток.

Диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании жалоб, анамнеза, клинических кольпоскопических данных, бактериологического и бактериоскопического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала, а также используя 4 критерия «Amsel test», именуемых в литературе как «золотой диагностический стандарт»

Учитывали: 1. Характер выделений, 2. Наличие «ключевых клеток» в мазках, окрашенных по Граму, 3. Положительный аминный тест с 10% КОН.4. Определение рН вагинального секрета. Для постановки аминного теста в равных количествах смешивали выделения из влагалища и 10% раствор гидроксида калия. Для определения рН-метрии использовали универсальную бумагу с эталонной шкалой (в норме 4,5).

Все пациентки с БВ имели многообразные жалобы, из которых чаще всего отмечались зуд и жжение во влагалище и в области промежности,

болезненность при половых контактах, обильные выделения с неприятным запахом «тухлой рыбы», а также дизурические явления.

Частота выявления клинических симптомов и жалоб у пациенток и бактериальным вагинозом.

Табл.

Симптомы и жалобы	Частота выявления (абс. и %)
Зуд, диспареуния	34 (50,75%)
Болезненность при половых контактах	17 (25,4%)
Жжение	43 (64,2%)
Обильные выделения с неприятным запахом «рыбным», особенно после полового акта или после менструации, при длительном течении – густые, зеленоватые или пенистые	53(79,1%)
Дизурические симптомы	22(32,8%)
Бессимптомное течение процесса	14 (20,9%)

Более половины женщин указывали на наличие одновременно 2-3 симптомов заболевания, реже диагностировалась полная клиническая картина жалоб и симптомов. В 20,9% случаев бактериальный вагиноз протекал бессимптомно и выявлялся при случайном клиническом обследовании среди лиц, контактных с больными ИППП, или у женщин с симптомами ИППП и перенесших ИППП (в период контроля).

Сочетание клинических симптомов по основным диагностическим критериям осмотра, кольпоскопии и микробиологических исследований было следующим.

Клинические проявления бактериального вагиноза

Табл.

признаки	Частота выявления (абс и %)
Гиперемия стенок влагалища	41(61,2%)
Болезненность слизистой влагалища	24(35,8%)
Отечность	39(58,2%)
Патологический характер выделений	53(79,1%)
Результаты рН-метрии	5,77
Результаты аминотеста	Положительный у 56(83,6%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	55 (82,1%)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	31(46,3%)
«ключевые клетки»	61 (91,0%)

Доказано, что низкие значения рН во влагалище играют важную роль в механизме контроля качественного и количественного состава вагинальной микрофлоры. Молочная кислота, образуемая в процессе метаболизма лактобактериями углеводов, способствует существенному снижению кислотности вагинального содержимого. Так Skarim и Sylwan (1997) в исследованиях *in vitro* установили, что под действием молочной кислоты, продуцируемой лактобактериями, происходит подавление роста и размножение гарднерелл и других анаэробных бактерий. В то же время для жизнедеятельности самих лактобактерий окружающая среда, имеющая рН 3,8-4,5 являются оптимальной.

В последние годы установлено, что помимо лактобактерий в формировании низких значений рН вагинальной среды участвуют вагинальные эпителиальные клетки, продуцирующие молочную кислоту и другие жирные кислоты, которые в последующем входят в состав секрета слизистой. Уже при рождении вагинальные секреты у девочек имеют кислые значения несмотря на отсутствие во влагалище лактобактерий и других микроорганизмов. Таким образом, в формировании кислых значений рН

вагинальной среды, участвуют как представители индигенной микрофлоры (лактобактерии, бифидобактерии), так и вагинальные эпителиоциты организма хозяина. У здоровых женщин на протяжении менструального цикла рН вагинальной среды составляет, как правило, 4,0-4,5.

Таким образом, у больных БВ отмечаются дистрофические изменения слизистой влагалища, с равномерным распределением по стенкам влагалища обильных пенистых или тягучих выделений с неприятным запахом, значительно превышающих допустимый в норме суточный объем (2 мл). Появление неприятного запаха обусловлено выработкой диаминов (путресцин, кадаверин, триметиламин) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами. Значение рН при бактериальном вагинозе превышает значительно нормативные показатели (>4,5), что обусловлено элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания.

Проведены сравнительные микробиологические исследования вагинального секрета и цервикальной слизи у здоровых женщин и у женщин с бактериальным вагинозом.

Установлено, что среди аспорогенных анаэробных микроорганизмов во влагалище здоровых женщин чаще всего обнаруживались *Lactobacillus* и *spp.* *Bifidobacterium* (98,3% и 96,6% соответственно). Гораздо реже высевались бактериоиды, (20,3%), пептококки (25,4%), пептострептококки (30,5%). Среди аэробов чаще обнаруживались лактозоположительные *E.coli* (40,7%), *S.epidermidis* (54,2%) и *Streptococcus* gr «D» (61,0%) и *C. Albicans* (42,4%). Микрофлора цервикального канала аналогична, но с некоторым снижением обсемененности за исключением *Lactobacillus* и *spp.*, которого в цервикальном канале было больше.

При бактериальном вагинозе по сравнению со здоровыми у больных снижается высеваемость из влагалища лакто- и бифидофлоры и возрастает частота обнаружения других анаэробов, особенно бактериоидов. Среди аэробов снижается высеваемость *E.coli* лактозонегативной. Резко

увеличивается высеваемость *G.vaginalis* (с 1,7% до 85,6%), а также дрожжеподобных грибков.

Частота обнаружения микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у больных бактериальным вагинозом.

Табл.

микроорганизмы	Встречаемость микроорганизмов в %			
	влагалище		Цервикальный канал	
	норма	БВ	норма	БВ
анаэробы				
Lactobacillus и spp.	98,3	86,7	98,3	86,7
Bifidobacterium	96,6	63,3	96,6	63,3
Bacteroides spp	20,3	33,3	15,3	33,3
Peptococcus spp	25,4	23,3	27,1	20
Peptostreptococcus spp	30,5	16,7	25,4	16,7
Аэробы				
E.coli ЛП	40,7	43,3	22,0	40
E.coli ЛН	1,7	16,7	1,7	16,7
Enterobacter spp	15,3	13,3	15,3	10
Klebsiella spp	11,9	16,7	3,4	13,3
proteus	0	23,3	0	23,3
St.aureus	18,6	33,3	15,3	30,0
S.epidermidis	54,2	10	47,5	16,7
Streptococcus D	61,0	20	50,8	13,3
C. Albicans	42,4	16,7	16,9	20
Другие				
G/vaginalis	1,7	6,7	1,7	3,3

<i>Mycoplasma hominis</i>	0	23,3	0	16,7
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	0	86,7	0	86,7
<i>Ch.trachomatis</i>	0	13,3	0	10

Таким образом, у всех женщин в бактериальном вагинозном выявлены дисбиотические изменения, характеризующиеся уменьшением количества лактобактерий и бифидобактерий до 57,5% и 50,8% соответственно. Отмечается увеличение анаэробных кокков и бактероидов в 2 раза, *G.vaginalis* в 50 раз в сравнении с показателями высеваемости в контрольной группе здоровых женщин.

ГЛАВА 4.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Лечение больных бактериальным вагинозом проводили в 2 группах сравнения в соответствии со стандартами, принятыми в Республике Узбекистан (2005).

В контрольной группе больные получали или тинидазол

Учитывая растущую резистентность урогенитальных микроорганизмов к метранидазолу (Гомберг2005, Голота, 2007, Порсохонова Д.Ф., 2008)) применяли секнидазол (секнидокс), который имеет более длительный период полувыведения (12-14ч) , что обуславливает меньшую кратность приема. По спектру антимикробной активности секнидазол не уступает метранидазолу, он эффективен в отношении большинства анаэробных микроорганизмов, поэтому его применение целесообразно и при бактериальном вагинозе.

Для коррекции нарушений микробиоценоза вагинального биотопа наиболее предпочтительными эубиотиками являются лактобифидобактерии. Мы применяли отечественный препарат «Лактобактерин Ором». Местно применяли обработки раствором Цитеал. В контрольной группе применялись местно обработки влагалища раствором фурациллина, и других антисептиков.

«Цитеал» в концентрированном виде оказывает выраженное антибактериальное воздействие, как на грамположительные, так и на грамотрицательные микробы: на стафилококки, стрептококки, эшерихии. В то же время наименее чувствительными к нему оказались культуры гарднерелл и микоплазм.

При разведении препарата его антибактериальное действие существенно снижается. Так при разведении препарата в 10-20% концентрации антибактериальное действие хотя и снижено, но сохраняется против всех изученных микроорганизмов. В разведении 1:20 (5%)

антибактериальное действие препарата резко снижается, хотя следует заметить, что в этом разведении он продолжает оказывать действие на грамположительные микроорганизмы.

Таким образом, наиболее оптимальной концентрацией «Цитеала» является разведение 1:5-1:10.

В 1 группе было 35 больных, во второй 32 пациентки. Характер клинических проявлений был сопоставим в обеих группах, также как и сроки лечения. Все пациенты получали этиотропную антибактериальную терапию в зависимости от вида возбудителя инфекции. Лечение смешанных инфекций осуществлялось комплексом фармакологических препаратов с учетом характера ассоциированных форм, степени тяжести и активности воспалительного процесса.

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали на основании изучения динамики клинических проявлений заболевания, улучшения общего состояния больных, субъективных ощущений, переносимости лечения. Ближайшие результаты лечения оценивали как улучшение, клиническое выздоровление и состояние без особых изменений.

Оценку клинической картины производили до начала лечения, ежедневно в процессе лечения, на 1-е и 2-е, 7-е сутки после лечения, а также после комбинированной провокации на 10 день по окончании лечения.

В первой группе больных симптомы дизурии исчезли на 5 сутки у 50 % больных. Во второй группе симптомы дизурии уменьшились на 3-и сутки у 30 больных. Через 1-2 дня после лечения они сохранялись у 2-х больных. На 10 день по окончании лечения симптомы дизурии возобновились у 5 женщин 1-ой группы и у 1 женщины 2-ой группы.

В первой группе больных купирование симптомов зуда и жжения в области влагалища на 3-и сутки от начала лечения отмечали 12 женщины, на 5-е сутки – 8 больных, после лечения эти симптомы сохранились у 4 женщин. Через 10 дней после окончания лечения зуд и чувство жжения в области влагалища возобновились у 3-х больных. Уменьшение количества и

изменение характера выделений из половых путей от обильных до скудных слизистых на 3-и сутки отмечали 10 женщин, на 5-е сутки от начала лечения - 23 женщины. По окончании лечения слизисто-гнойные, творожистые выделения сохранились у 9 больных. Через 10 дней после лечения у 2-х больных возобновились творожистые выделения.

Клинически уменьшение интенсивности гиперемии слизистых оболочек цервикального канала и уретры мы наблюдали на 3-и сутки от начала лечения у 10 женщин, у 30 женщин – на 5-е сутки. После окончания лечения гиперемия слизистой влагалища и уретры сохранялась у 6 женщин, на 10-й день – у 2 женщин.

Во второй группе больных, получавших в комплексе с основной терапией местно раствор «Цитеал» в разведении 1:10, у всех женщин отмечалась хорошая переносимость препарата, каких-либо побочных явлений или осложнений не наблюдалось.

У больных при лечении раствором «Цитеал» уже на 3-и сутки отмечалась более успешная динамика клинических проявлений, чем в группе сравнения. В первую очередь отмечалось уменьшение интенсивности субъективных ощущений (зуд, жжение, чувство дискомфорта в области гениталий), что отражалось на общем самочувствии больных.

Одновременно уменьшалось количество выделений, изменялся их характер и консистенция. На 3-и сутки от начала лечения 30 больных отметили изменение характера выделений от обильных, гнойно-пенистых творожистых, слизисто-гнойных до скудных слизистых или мутновато-слизистых. К концу лечения слизистые выделения отмечались у 43 женщин, у 5 женщин сохранились творожистые выделения. На 10-й день после окончания лечения у всех больных отмечались слизистые выделения.

При вагинальном обследовании со стороны слизистой оболочки отмечалось уменьшение интенсивности гиперемии, отечности, эрозивные элементы эпителизировались на 3-и сутки у 20 больных. В дальнейшем клиническое выздоровление в группе больных, получавших «Цитеал» у

наблюдалось на 10-й день лечения. При традиционном лечении клиническое выздоровление было достигнуто у 80% женщин к концу 2-ой недели лечения, в 20% случаев динамика была замедленна, что потребовало дополнительных средств терапии. Из числа этих женщин отсутствие динамики клинических проявлений отмечалось у 3 женщин.

Следует отметить, что при островоспалительном процессе независимо от результатов микробиологического обследования отмечалась положительная динамика клинических проявлений в указанные сроки, что свидетельствует об эффективности «Цитеала» при различных инфекциях и возможности использования препарата в качестве метода выбора синдромного лечения.

При хроническом течении процесса также отмечалась положительная динамика клинических проявлений. Однако в сроках регресса воспалительных явлений в группах сравнения существенной разницы не отмечалось. Состояние клинического выздоровления устанавливалось на 20-22 день лечения. Контроль излеченности в группе социально-адаптированных женщин проводили в соответствии с инструкцией в течение 6 месяцев после лечения. Рецидивы заболевания были отмечены у 32% женщин.

В результате исследования установлено, что у больных, в выборе терапии которых дополнительно к традиционному лечению местно применялся раствор «Цитеал», произошла более выраженная нормализация клинико-лабораторных показателей, чем в группе больных, получавших традиционное лечение. Так, у 88% женщин основной группы использование в комплексном лечении инстилляций влагалища раствором «Цитеал» способствовало улучшению общего состояния и самочувствия на 3-4 сутки от начала лечения, тогда как в группе сравнения у 69% - на 5-6-е сутки от начала лечения. Соответственно улучшению клинической картины заболевания отмечалась положительная динамика рН содержимого влагалища, отрицательный аминотест и нормализация микробиоценоза.

Исследование показало, что у больных основной группы в отличие от группы сравнения в среднем на 4 дня раньше происходило исчезновение выделений из половых органов и на 1-2 дня раньше – исчезновение субъективных ощущений. Локальный симптомокомплекс – гиперемия и отечность слизистой цервикального канала, малых половых губ и др. – исчезал у больных основной группы в среднем на 1-2 дня раньше.

Среди женщин, получивших курс вагинальных инстилляций раствором «Цитеал», частота рецидивов инфекционных заболеваний влагалища и шейки матки была значительно ниже, чем в группе сравнения.

Таким образом, местное применение препарата «Цитеал» в виде вагинальных инстилляций на фоне общего традиционного лечения повышает эффективность лечения инфекционных заболеваний уретры, влагалища и шейки матки. Данный метод дает более ранние сроки выздоровления, по сравнению с традиционным методом лечения, что подтверждается улучшением клинического состояния больных.

Выявленная в процессе использования многофакторность местного воздействия препарата «Цитеал», обеспечиваемая таким из его свойств, как усиление регенеративных свойств тканей, улучшение их кровоснабжения, нормализация рН содержимого влагалища, выраженное противовоспалительное действие, низкий процент отдаленных отрицательных результатов лечения и явная эффективность, определяет перспективность применения «Цитеала» в синдромном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний уретры, влагалища и шейки матки.

С целью изучения эффективности предложенной схемы лечения оценивали динамику микробиологических показателей. Контрольные микроскопические исследования мазков проводили на 2,7,8,9,10 дни и через 1-2 месяца после окончания лечения.

Результаты лечения свидетельствуют о высокой эффективности комплексного метода с включением секнидазола и Цитеала. Клиническое улучшение отмечалось у 73% больных в сроки 3-5 дней. Стойкое

клиническое и микробиологическое излечение по окончании контрольного наблюдения установлено у 87%. Динамика клинических и микробиологических показателей при лечении секнидоксом в комбинации с местными обработками цитеалом не имеет существенных отличий от таковых при лечении стандартными методами (тинидазолом). Секнидокс хорошо переносится больными, эффективен в виде монотерапии при неосложненных формах бактериального вагиноза, а также при сочетании с урогенитальными инфекциями, передаваемыми половым путем, в особенности при сочетании с трихомонадной инфекцией. Секнидокс может быть рекомендован как препарат выбора при лечении ИППП с синдромом выделений, а также у женщин с бактериальным вагинозом

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время бактериальный вагиноз является одной из наиболее частых причин нарушения репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста. Частота БВ, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 89 % всех ВЗОМТ. Сложность бактериального вагиноза определяется частыми ассоциациями с микоплазмами, уреоплазмами и другими возбудителями ИППП.

Терапия бактериального вагиноза представляет собой сложную задачу, что связано с необходимостью ликвидации в первую очередь БВ-ассоциированные микроорганизмы, восстановлением нормальной микрофлоры, но при обязательном условии контроля суперинфекции, т.е. роста других условно-патогенных микробов (Кисина В.И. и соавт. 2003). На протяжении многих лет для лечения бактериального вагиноза использовали вагинальный крем, содержащий серу, растворы генцианвиолета, риванола, и другие местные антисептики, использование которых наряду с позитивным действием оказывало и негативный эффект, в частности подавляло рост не только патогенной, но и нормальной микрофлоры (Аликешова Л.Ж., 2002)

С появлением антибиотиков их стали широко использовать и при бактериальном вагинозе, однако исследования показали, что такие препараты как тетрациклин, эритромицин, ампициллин эффективны только у 14-54 % пациенток, применение офлоксацина – у 43 %. Эффективность таких лактамных антибиотиков с ингибиторами в-лактамаз, как уназин и аугментин, обладающих высокой эффективностью в отношении анаэробов, остается спорной (Кира Е.Ф., 1995). Препаратами выбора являются антимикробные препараты группы метронидазола и клиндамицина, а также обязательное включение в комплекс лечения эубиотиков. Однако проблема эффективного лечения бактериального вагиноза далека от разрешения. Частота рецидивов составляет 40-70 %. Особую сложность представляет лечение бактериального вагиноза при сочетании его с ИППП, требующих назначения антибактериальных препаратов (Кубанова Н.М., и соавт., 2003)

Изучение особенностей клинического течения и эпидемиологических факторов риска, а также сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения различными методами с учетом индивидуальных показателей больных является актуальным направлением в медицине.

Цель исследования: совершенствование методов лечения бактериального вагиноза с учетом этиопатогенетических и микробиологических факторов.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления бактериального вагиноза у женщин фертильного возраста в разных социальных группах, оценить влияние ИППП на развитие бактериального вагиноза
2. Изучить особенности клинического течения бактериального вагиноза.
3. Изучить состав микрофлоры генитального тракта у больных с бактериальным вагинозом.
4. Оценить эффективность комплексного этапного лечения бактериального вагиноза с применением препаратов «Секнидокс» и «Лактобактерин Ором» и «Цитеал»

Клинико-эпидемиологические исследования проводились в ташкентском Областном КВД и Республиканской кожно-венерологической больнице в 2009-2011гг. Клинические наблюдения проводили у 68 женщин находящихся на стационарном и амбулаторном лечении с установленным диагнозом бактериального вагиноза.

Всем больным назначали общие клинические методы исследования: общий анализ крови, мочи, содержание глюкозы в крови, при необходимости исследовали другие биохимические показатели. Диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании данных объективного осмотра и особенностей клинической картины, анамнеза, результатов микроскопического и культурального исследования генитальных выделений, цервикального канала, результатов обследования половых партнеров.

Микробиологические исследования проводили в бактериологической лаборатории ТашОКВД, РККВБ, а также в лаборатории кафедры микробиологии ТМА (проф. Мухамедов И.М.)

В мировой медицинской практике пользуются клинико-лабораторными критериями, предложенными Amsel R.(1983г). Диагноз бактериального вагиноза считается подтвержденным при наличии трех или четырех признаков из предложенных критериев:

Все больные были обследованы на сифилис, по показаниям на ВИЧ-инфекцию, гонококковую инфекцию, урогенитальный трихомониаз, урогенитальный кандидоз, хламидиоз. Серологические методы диагностики сифилиса включали микрореакцию преципитации, РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами и реакции РИТ,РИФ, а также обследование на ВИЧ-инфекцию методом ИФА .

Для выявления гонореи и трихомониаза проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого, взятого петлей из 3 точек : из глубины мочеиспускательного канала, заднего свода влагалища, канала шейки матки. Мазки окрашивали по Грамму и микроскопировали. Для диагностики торпидной и хронической гонореи использовали бактериологический посев патологического материала на асцит-агаровую питательную среду на кроличьем бульоне с кусочками печени. Исследования проводили после комбинированной провокации, рост колоний на питательной среде учитывали через 24, 48, 72 часа, а также на 4 сутки после посева.

Для выявления мочеполового трихомониаза проводили микроскопические исследования нативных и окрашенных препаратов отделяемого , взятого из трех точек . Для бактериологической диагностики использовали посев патологического материала на питательную среду, приготовленную из стандартных кровезаменителей с истекшим сроком годности. Для получения культуры дрожжевых грибов производили

бактериологический посев на среду Сабуро (с биомицином). Для этого патологический материал (соскоб со стенки уретры, отделяемое заднего свода влагалища) засевали по обычной микробиологической методике в пробирки со средой. Для выявления урогенитального хламидиоза использовали метод индикации хламидий в мазках (ТашОКВД), а также определение хламидийных антител иммунофлюоресцентным методом и использованием набора «Хламискан» (РККВБ).

Всего было обследовано 167 женщин, из них различные ИППП установлены у 105. Из них у 1 больной (0,95%) при обследовании был установлен диагноз вторичного свежего сифилиса, у 3 (2,86%) - хроническая гонорея, урогенитальный трихомониаз был выявлен у 11 (10,45%), кандидоз – у 37 (35,2%), урогенитальный хламидиоз – у 38 (36,2%), генитальный герпес у 3 (2,86%). При этом у 25 больных отмечались смешанные кандидозно-трихомонадные, кандидозно-хламидийные и трихомонадно-хламидийные инфекции. У 67 (40,1%) женщин был диагностирован бактериальный вагиноз.

Подобный анализ позволяет сделать вывод, что наиболее часто среди женщин фертильного возраста с симптомами ВЗОМТ или вагинальными выделениями распространены ИППП 2 поколения - урогенитальный кандидоз, хламидиоз и трихомониаз, при этом в 23,8% случаев отмечается микст-инфицирование возбудителями этих заболеваний. Наряду с инфекциями, передаваемыми половым путем, у обследованных женщин отмечается высокая распространенность бактериального вагиноза (БВ). В целом ИППП выявлялись у 62,9% фертильного возраста с симптомами ВЗОМТ, а у 40,1% при клиническом и микробиологическом обследовании диагностировали бактериальный вагиноз.

Изучены клинико-эпидемиологические особенности, причины и факторы риска развития бактериального вагиноза у женщин разных социальных групп.

Из числа 67 женщин с БВ в возрасте до 19 лет было 17 больных (25,4%), 20-29 лет – 27 больных (40,3%), в возрасте 30-39 лет -15 больных (22,4%), старше 40 лет – 10 больных (14,9%). Таким образом, распространенность бактериального вагиноза во всех возрастных группах была примерно одинаковой.

Анализ эпидемиологических данных литературы свидетельствует о различиях в частоте выявления БВ в разных социальных группах. В связи с этим мы проанализировали социальный состав больных по их семейному и профессиональному статусу. Состояло в браке – 22 (32,8%) женщин, разведенных было 9 (13,4%), остальные 36 (53,7%) женщин никогда не состояли в браке.

Структура профессиональной занятости больных БВ несколько отличается от особенностей профессионального статуса больных с ИППП. Бактериальный вагиноз часто выявляется у женщин социально – адаптированного статуса, чаще в возрасте 30-40 лет, имеющих семью, не имевших в прошлом эпизодов ИППП. В профессиональной структуре больных было служащих – 17 (25,4%). В их числе - педагоги средних и высших учебных заведений, экономисты, операторы вычислительной техники, имеющие высшее и среднее специальное образование. Достаточно высоким оказался удельный вес студенток различных высших и средних специальных учебных заведений - 9 (13,4%), из них у 3, состоящих в браке. Столько же случаев БВ было выявлено среди домохозяек - 9 (13,4%). В целом среди женщин, состоящих в браке и имеющих 1 полового партнера, БВ установлен в 29 (43,3%). В остальных случаях бактериальный вагиноз чаще выявлялся у незамужних женщин, неработающих, с частой сменой половых партнеров, с высоким риском заражения ИППП, в прошлом уже имевших эпизоды ИППП в анамнезе. Здесь преобладали домохозяйки, студентки, а также женщины, задержанные органами РОВД, как лица, оказывающие интимные услуги за вознаграждение. Высшее образование

имели 22 женщины (32,8%), среднее – 29(43,3%), среднее специальное – 15 (22,4%), незаконченное высшее – 9 (13,4%).

Таким образом, в группе социально-адаптированных женщин и среди контингента повышенного поведенческого риска распространенность бактериального вагиноза не имеет существенных отличий, хотя отмечается небольшой перевес среди пациенток с рискованным сексуальным поведением (43,3% и 56,7%). Для большинства женщин характерно раннее начало половой жизни. Будучи несовершеннолетними впервые вступили в половую связь 72,1% женщин. Половую жизнь до брака начали 49 (73,13%) .

Оказание платных интимных услуг в связи с низкой обеспеченностью (материальная заинтересованность) не отрицали 28 (41,79%) женщин. Факторы физического влечения были – 5,5% и любопытства – 22,1%. Частота половых контактов значительно варьировала от 1- до 10 в сутки, практиковались «стихийные» половые связи. Результаты опроса в большинстве случаев свидетельствуют об отсутствии критичности в отношении своего здоровья. Более 52,4% из них не проходили медицинского наблюдения, часто употребляли алкоголь.

Таким образом, среди женщин с БВ из группы поведенческого риска преобладают молодые женщины от 18 до 30 лет, с низким образовательным уровнем, не имеющие официальной или постоянной работы, одинокие (незамужние, разведенные), инертные в общественной жизни, злоупотребляющие алкоголем, с рискованным сексуальным поведением и низкой информированностью об ИППП и ВИЧ/СПИДе, с высокой частотой распространения урогенитальных ИППП. Следует отметить также низкий процент самостоятельной обращаемости в лечебные учреждения, а также проведение самолечения до поступления в стационар.

Преобладают урогенитальные инфекции с многоочаговыми поражениями, торпидным и хроническим течением. В большинстве случаев выявляется трихомонадная, гонококковая и кандидозная инфекции, при этом более 30% случаев характеризуются микст - инфицированием, в том числе с

сифилитической и/или ВИЧ-инфекцией. Несмотря на то, что многие больные имели высшее образование уровень просвещенности среди наблюдаемого контингента был достаточно низким.

В большинстве случаев заболевание было выявлено при обращении с симптомами урогенитальных выделений или хронических воспалительных заболеваний органов малого таза для обследования на ИППП - 30 больных (44,8%), в том числе по поводу бесплодия 15 женщин (22,4%), невынашивания беременности - 5 (7,4%) , направленных акушерами-гинекологами. Среди больных ИППП и при обследовании источников заражения и лиц, имевших половые контакты с больными ИППП было выявлено 37 больных, что составило 55,2%

Таким образом, среди женщин фертильного возраста с симптомами воспалительных заболеваний органов малого таза отмечается высокая распространенность бактериального вагиноза. Частота выявления бактериального вагиноза у женщин повышенного поведенческого риска значительно выше и сочетается с высокой частотой выявления урогенитальных ИППП, что является этиопатогенетическим фактором риска и имеет важное эпидемиологическое значение.

Исследованы состояние микрофлоры влагалища и цервикального канала у 20 здоровых женщин, у 58 женщин с синдромом вагинальных выделений, в том числе у 26 женщин, состоящих в браке и не имевших в анамнезе ИППП, и у 32 женщин из группы повышенного поведенческого риска, в прошлом имевших один или несколько эпизодов ИППП.

В норме у здоровых женщин во влагалище и в цервикальном канале высеивается однотипный спектр микроорганизмов. Однако высеиваемость микробов анаэробной группы выше в цервикальном канале. При этом особенно увеличивается количество лактобактерий.

Высеиваемость микроорганизмов факультативной группы у здоровых женщин, напротив, выше во влагалище, чем в цервикальном канале.

В группе женщин с симптомами ВЗОМТ или урогенитальных выделений, отмечаются дисбиотические изменения, особенно выраженные у пациенток с рискованным типом сексуального поведения, частыми случайными половыми контактами и наличием ИППП в анамнезе.

Так, в анаэробной группе микробов количество большинства представителей достоверно снизилось. Количество лактобактерий составило $lg2,30 \pm 0,11$ КОЕ/мл, при норме, равной $5,52 \pm 0,23$ КОЕ/мл. Отмечается увеличение колоний пептострептококков, что, по всей видимости, является компенсаторно-приспособительной реакцией. В факультативной группе общее количество микроорганизмов возросло и составило $lg7,15 \pm 0,41$ КОЕ/мл при норме $4,80 \pm 0,17$ КОЕ/мл.

Резко возросла высеваемость кокковых микробов. Появился рост патогенных кокков, таких как стафилококки и стрептококки. Также, увеличился рост эшерихий и грибов рода *Candida*. Отмечаются гарднереллы, микоплазмы, хламидии, хотя их количество незначительно.

В цервикальном канале у женщин из группы риска обнаружены изменения, похожие на изменения во влагалище, но они определяются в меньшей количественной степени.

Были изучены спектр и частота встречаемости микроорганизмов из генитального тракта. У здоровых женщин флора влагалища представлена в основном лактобактериями (95,2%) и бифидобактериями (90,3%). Вся остальная флора выделяется значительно реже. Так пептострептококки, эпидермальные стафилококки и стрептококки группы D (энтерококки) представлены почти в одинаковых пропорциях и составили 30-35%. В то же время микробы, относящиеся к возбудителям урогенитальных инфекций (микоплазмы, хламидии), а также гарднереллы, высеваются в 1-10% случаев. Среди всех изучаемых групп микроорганизмов наименьшую частоту высеваемости имеют патогенные штаммы стафилококков и стрептококков.

В группе риска у женщин во влагалище количество лактобактерий уменьшилось составило 53,4%, количество бифидобактерий составило

51,2%. На этом фоне стали чаще высеваться факультативные микробы, например эпидермального стафилококка по высеваемости составил 40,5%, эшерихии – 37,3%, грибы – 39,9%.

Отмечается высокая частота высеваемости микроорганизмов, относящихся к гарднереллам. Частота их встречаемости составила 65,3%, при норме, равной 11,2%.

Таким образом, у женщин с симптомами вагинальных выделений в особенности в группе повышенного поведенческого риска, с высоким уровнем распространенности ИППП, отмечены значительные качественные и количественные изменения микрофлоры влагалища и цервикального канала, что по-видимому связано не только с инфицированием различными ИППП, но и с особенностями поведения. Частая смена половых партнеров, отсутствие средств индивидуальной защиты и профилактики ИППП, недостаточность или отсутствие необходимой своевременной санации половых органов способствуют изменению спектра нормальной микрофлоры, соотношения анаэробных и факультативных микроорганизмов, появлению микроорганизмов, не свойственных данному биотопу. Нарушения микробиоценоза, изменение pH вагинального секрета способствует развитию полимикробного невоспалительного синдрома – бактериального вагиноза.

Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска у женщин с бактериальным вагинозом изучали у 67 пациенток.

Все пациентки с БВ имели многообразные жалобы, из которых чаще всего отмечались зуд и жжение во влагалище и в области промежности, болезненность при половых контактах, обильные выделения с неприятным запахом «тухлой рыбы», а также дизурические явления. Зуд, диспареуния отмечались у 34 (50,75%) больных, болезненность при половых контактах – у 17 (25,4%), жжение – у 43 (64,2%). Основным симптомом были обильные выделения с неприятным запахом «рыбным», особенно после полового акта или после менструации, при длительном течении – густые, зеленоватые или пенистые, которые отмечались у подавляющего большинства пациенток в

разной степени 53(79,1%). Дизурические симптомы были у 22(32,8%). Бессимптомное течение процесса отмечалось у 14 (20,9%) больных. Более половины женщин указывали на наличие одновременно 2-3 симптомов заболевания, реже диагностировалась полная клиническая картина жалоб и симптомов. В 20,9% случаев бактериальный вагиноз протекал бессимптомно и выявлялся при случайном клиническом обследовании среди лиц, контактных с больными ИППП, или у женщин с симптомами ИППП и перенесших ИППП (в период контроля).

Сочетание клинических симптомов по основным диагностическим критериям осмотра, кольпоскопии и микробиологических исследований было следующим. Гиперемия стенок влагалища отмечалась у 41(61,2%) больных, болезненность слизистой влагалища – у 24(35,8%), отечность – у 39(58,2%). Результаты рН-метрии соответствовали в среднем 5,77, результаты аминотеста были положительными у 56(83,6%). *Gardnerella vaginalis* выявлялась у 55 (82,1%), *Ureaplasma urealyticum* - у 31(46,3%), «ключевые клетки» у 61 (91,0%).

Доказано, что низкие значения рН во влагалище играют важную роль в механизме контроля качественного и количественного состава вагинальной микрофлоры. Молочная кислота, образующаяся в процессе метаболизма лактобактериями углеводов, способствует существенному снижению кислотности вагинального содержимого. Так Skarim и Sylwan (1997) в исследованиях *in vitro* установили, что под действием молочной кислоты, продуцируемой лактобактериями, происходит подавление роста и размножение гарднерелл и других анаэробных бактерий. В то же время для жизнедеятельности самих лактобактерий окружающая среда, имеющая рН 3,8-4,5 являются оптимальной.

В последние годы установлено, что помимо лактобактерий в формировании низких значений рН вагинальной среды участвуют вагинальные эпителиальные клетки, продуцирующие молочную кислоту и другие жирные кислоты, которые в последующем входят в состав секрета

слизистой. Уже при рождении вагинальные секреты у девочек имеют кислые значения несмотря на отсутствие во влагалище лактобактерий и других микроорганизмов. Таким образом, в формировании кислых значений pH вагинальной среды, участвуют как представители индигенной микрофлоры (лактобактерии, бифидобактерии), так и вагинальные эпителиоциты организма хозяина. У здоровых женщин на протяжении менструального цикла pH вагинальной среды составляет, как правило, 4,0-4,5.

Таким образом, у больных БВ отмечаются дистрофические изменения слизистой влагалища, с равномерным распределением по стенкам влагалища обильных пенистых или тягучих выделений с неприятным запахом, значительно превышающих допустимый в норме суточный объем (2 мл). Появление неприятного запаха обусловлено выработкой диаминов (путресцин, кадаверин, триметиламин) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами. Значение pH при бактериальном вагинозе превышает значительно нормативные показатели (>4,5), что обусловлено элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания.

Проведены сравнительные микробиологические исследования вагинального секрета и цервикальной слизи у здоровых женщин и у женщин с бактериальным вагинозом.

Установлено, что среди аспорогенных анаэробных микроорганизмов во влагалище здоровых женщин чаще всего обнаруживались *Lactobacillus* и spp. *Bifidobacterium* (98,3% и 96,6% соответственно). Гораздо реже высевались бактериоиды, (20,3%), пептококки (25,4%), пептострептококки (30,5%). Среди аэробов чаще обнаруживались лактозоположительные *E.coli* (40,7%), *S.epidermidis* (54,2%) и *Streptococcus* gr «D» (61,0%) и *C. Albicans* (42,4%). Микрофлора цервикального канала аналогична, но с некоторым снижением обсемененности за исключением *Lactobacillus* и spp., которого в цервикальном канале было больше.

При бактериальном вагинозе по сравнению со здоровыми у больных снижается высеваемость из влагалища лакто- и бифидофлоры и возрастает частота обнаружения других анаэробов, особенно бактероидов. Среди аэробов снижается высеваемость *E.coli* лактозонегативной. Резко увеличивается высеваемость *G.vaginalis* (с 1,7% до 85,6%), а также дрожжеподобных грибков.

Таким образом, у всех женщин в бактериальном вагинозом выявлены дисбиотические изменения, характеризующиеся уменьшением количества лактобактерий и бифидобактерий до 57,5% и 50,8% соответственно. Отмечается увеличение анаэробных кокков и бактероидов в 2 раза, *G.vaginalis* в 50 раз в сравнении с показателями высеваемости в контрольной группе здоровых женщин.

Больным назначали лечение в соответствии со стандартами, разработанными РНИМЦДиВ МЗ РУз (2005). Больные были распределены в 2 группы сравнения. В основной группе пациенткам назначали в комплексе с другими препаратами секнидокс (секнидазол), эубиотик «Лактобактерин Ором», местно пациентки получали обработки раствором «Цитеал» в разведении 1:10. В контрольной группе больные получали метранидазол или лечение тинидазолом однократно в дозе 2г, местно назначали обработки антисептиками, вагинальные свечи «Полижинакс».

Учитывая растущую резистентность урогенитальных микроорганизмов к метранидазолу (Гомберг2005, Голота, 2007, Порсохонова Д.Ф., 2008)) применяли секнидазол (секнидокс), который имеет более длительный период полувыведения (12-14ч) , что обуславливает меньшую кратность приема. По спектру антимикробной активности секнидазол не уступает метранидазолу, он эффективен в отношении большинства анаэробных микроорганизмов, поэтому его применение целесообразно и при бактериальном вагинозе.

Для коррекции нарушений микробиоценоза вагинального биотопа наиболее предпочтительными эубиотиками являются лакто-

бифидобактерии. Мы применяли отечественный препарат «Лактобактерин Ором». Местно применяли обработки раствором Цитеал. В контрольной группе применялись местно обработки влагалища раствором фурациллина, и других антисептиков.

«Цитеал» в концентрированном виде оказывает выраженное антибактериальное воздействие, как на грамположительные, так и на грамотрицательные микробы: на стафилококки, стрептококки, эшерихии. В то же время наименее чувствительными к нему оказались культуры гарднерелл и микоплазм.

При разведении препарата его антибактериальное действие существенно снижается. Так при разведении препарата в 10-20% концентрации антибактериальное действие хотя и снижено, но сохраняется против всех изученных микроорганизмов. В разведении 1:20 (5%) антибактериальное действие препарата резко снижается, хотя следует заметить, что в этом разведении он продолжает оказывать действие на грамположительные микроорганизмы.

Таким образом, наиболее оптимальной концентрацией «Цитеала» является разведение 1:5-1:10.

В 1 группе было 35 больных, во второй 32 пациентки. Характер клинических проявлений был сопоставим в обеих группах, также как и сроки лечения. Все пациенты получали этиотропную антибактериальную терапию в зависимости от вида возбудителя инфекции. Лечение смешанных инфекций осуществлялось комплексом фармакологических препаратов с учетом характера ассоциированных форм, степени тяжести и активности воспалительного процесса.

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали на основании изучения динамики клинических проявлений заболевания, улучшения общего состояния больных, субъективных ощущений, переносимости лечения. Ближайшие результаты лечения оценивали как улучшение, клиническое выздоровление и состояние без особых изменений.

Оценку клинической картины производили до начала лечения, ежедневно в процессе лечения, на 1-е и 2-е, 7-е сутки после лечения, а также после комбинированной провокации на 10 день по окончании лечения.

В первой группе больных симптомы дизурии исчезли на 5 сутки у 50 % больных. Во второй группе симптомы дизурии уменьшились на 3-и сутки у 30 больных. Через 1-2 дня после лечения они сохранялись у 2-х больных. На 10 день по окончании лечения симптомы дизурии возобновились у 5 женщин 1-ой группы и у 1 женщины 2-ой группы.

В первой группе больных купирование симптомов зуда и жжения в области влагалища на 3-и сутки от начала лечения отмечали 12 женщины, на 5-е сутки – 8 больных, после лечения эти симптомы сохранились у 4 женщин. Через 10 дней после окончания лечения зуд и чувство жжения в области влагалища возобновились у 3-х больных. Уменьшение количества и изменение характера выделений из половых путей от обильных до скудных слизистых на 3-и сутки отмечали 10 женщин, на 5-е сутки от начала лечения - 23 женщины. По окончании лечения слизисто-гнойные, творожистые выделения сохранились у 9 больных. Через 10 дней после лечения у 2-х больных возобновились творожистые выделения.

Клинически уменьшение интенсивности гиперемии слизистых оболочек цервикального канала и уретры мы наблюдали на 3-и сутки от начала лечения у 10 женщин, у 30 женщин – на 5-е сутки. После окончания лечения гиперемия слизистой влагалища и уретры сохранялась у 6 женщин, на 10-й день – у 2 женщин.

Во второй группе больных, получавших в комплексе с основной терапией местно раствор «Цитеал» в разведении 1:10, у всех женщин отмечалась хорошая переносимость препарата, каких-либо побочных явлений или осложнений не наблюдалось.

У больных при лечении раствором «Цитеал» уже на 3-и сутки отмечалась более успешная динамика клинических проявлений, чем в группе сравнения. В первую очередь отмечалось уменьшение интенсивности

субъективных ощущений (зуд, жжение, чувство дискомфорта в области гениталий), что отражалось на общем самочувствии больных.

Одновременно уменьшалось количество выделений, изменялся их характер и консистенция. На 3-и сутки от начала лечения 30 больных отметили изменение характера выделений от обильных, гнойно-пенистых творожистых, слизисто-гнойных до скудных слизистых или мутновато-слизистых. К концу лечения слизистые выделения отмечались у 43 женщин, у 5 женщин сохранились творожистые выделения. На 10 –й день после окончания лечения у всех больных отмечались слизистые выделения.

При вагинальном обследовании со стороны слизистой оболочки отмечалось уменьшение интенсивности гиперемии, отечности, эрозивные элементы эпителизировались на 3-и сутки у 20 больных. В дальнейшем клиническое выздоровление в группе больных, получавших «Цитеал» у наблюдалось на 10-й день лечения. При традиционном лечении клиническое выздоровление было достигнуто у 80% женщин к концу 2-ой недели лечения, в 20% случаев динамика была замедленна, что потребовало дополнительных средств терапии. Из числа этих женщин отсутствие динамики клинических проявлений отмечалось у 3 женщин.

Следует отметить, что при островоспалительном процессе независимо от результатов микробиологического обследования отмечалась положительная динамика клинических проявлений в указанные сроки, что свидетельствует об эффективности «Цитеала» при различных инфекциях и возможности использования препарата в качестве метода выбора синдромного лечения.

При хроническом течении процесса также отмечалась положительная динамика клинических проявлений. Однако в сроках регресса воспалительных явлений в группах сравнения существенной разницы не отмечалось. Состояние клинического выздоровления устанавливалось на 20-22 день лечения. Контроль излеченности в группе социально-адаптированных женщин проводили в соответствии с инструкцией в течение

6 месяцев после лечения. Рецидивы заболевания были отмечены у 32% женщин.

В результате исследования установлено, что у больных, в выборе терапии которых дополнительно к традиционному лечению местно применялся раствор «Цитеал», произошла более выраженная нормализация клинико-лабораторных показателей, чем в группе больных, получавших традиционное лечение. Так, у 88% женщин основной группы использование в комплексном лечении инстилляций влагалища раствором «Цитеал» способствовало улучшению общего состояния и самочувствия на 3-4 сутки от начала лечения, тогда как в группе сравнения у 69% - на 5-6-е сутки от начала лечения. Соответственно улучшению клинической картины заболевания отмечалась положительная динамика рН содержимого влагалища, отрицательный аминотест и нормализация микробиоценоза.

Исследование показало, что у больных основной группы в отличие от группы сравнения в среднем на 4 дня раньше происходило исчезновение выделений из половых органов и на 1-2 дня раньше – исчезновение субъективных ощущений. Локальный симптомокомплекс – гиперемия и отечность слизистой цервикального канала, малых половых губ и др. – исчезал у больных основной группы в среднем на 1-2 дня раньше.

Среди женщин, получивших курс вагинальных инстилляций раствором «Цитеал», частота рецидивов инфекционных заболеваний влагалища и шейки матки была значительно ниже, чем в группе сравнения.

Таким образом, местное применение препарата «Цитеал» в виде вагинальных инстилляций на фоне общего традиционного лечения повышает эффективность лечения инфекционных заболеваний уретры, влагалища и шейки матки. Данный метод дает более ранние сроки выздоровления, по сравнению с традиционным методом лечения, что подтверждается улучшением клинического состояния больных.

Выявленная в процессе использования многофакторность местного воздействия препарата «Цитеал», обеспечиваемая таким из его свойств, как

усиление регенеративных свойств тканей, улучшение их кровоснабжения, нормализация рН содержимого влагалища, выраженное противовоспалительное действие, низкий процент отдаленных отрицательных результатов лечения и явная эффективность, определяет перспективность применения «Цитеала» в синдромном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний уретры, влагалища и шейки матки.

С целью изучения эффективности предложенной схемы лечения оценивали динамику микробиологических показателей. Контрольные микроскопические исследования мазков проводили на 2,7,8,9,10 дни и через 1-2 месяца после окончания лечения.

Результаты лечения свидетельствуют о высокой эффективности комплексного метода с включением секнидазола и Цитеала. Клиническое улучшение отмечалось у 73% больных в сроки 3-5 дней. Стойкое клиническое и микробиологическое излечение по окончании контрольного наблюдения установлено у 87%. Динамика клинических и микробиологических показателей при лечении секнидоксом в комбинации с местными обработками цитеалом не имеет существенных отличий от таковых при лечении стандартными методами (тинидазолом). Секнидокс хорошо переносится больными, эффективен в виде монотерапии при неосложненных формах бактериального вагиноза, а также при сочетании с урогенитальными инфекциями, передаваемыми половым путем, в особенности при сочетании с трихомонадной инфекцией. Секнидокс может быть рекомендован как препарат выбора при лечении ИППП с синдромом выделений, а также у женщин с бактериальным вагинозом

ВЫВОДЫ

1. Среди женщин фертильного возраста с симптомами воспалительных заболеваний органов малого таза отмечается высокая распространенность бактериального вагиноза. Частота выявления бактериального вагиноза у женщин повышенного поведенческого риска значительно выше и сочетается с уровнем заболеваемости урогенитальных ИППП.

2. У женщин с симптомами вагинальных выделений в особенности в группе повышенного поведенческого риска отмечены более выраженные качественные и количественные изменения микрофлоры влагалища и цервикального канала, частое сочетание с ИППП и особенностями сексуального поведения. Частая смена половых партнеров, отсутствие средств индивидуальной защиты и профилактики ИППП, отсутствие своевременной санации половых органов способствуют изменению спектра и соотношения нормальной микрофлоры, появлению микроорганизмов, не свойственных данному биотопу. Это указывает на важное эпидемиологическое значение ИППП и модели сексуального поведения в развитии бактериального вагиноза.

3. У женщин с БВ отмечаются специфические клинико-лабораторные симптомы - дистрофические изменения слизистой влагалища, обильные патологические выделения с «рыбным» запахом. В подавляющем большинстве случаев отмечается положительный аминный тест. У всех женщин с бактериальным вагинозом выявлены дисбиотические изменения, характеризующиеся уменьшением количества лактобактерий и бифидобактерий до 57,5% и 50,8% соответственно. Значение рН значительно превышает нормативные показатели ($>4,5$), что обусловлено элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания. Отмечается увеличение анаэробных кокков и бактероидов в 2

раза, *G.vaginalis* в 50 раз в сравнении с показателями высеваемости в контрольной группе здоровых женщин.

4. В комплексном лечении больных с бактериальным вагинозом эффективны препараты секнидазола в сочетании с пробиотиками, местной обработкой раствором Цитеал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и беременность.//Акуш.и гинек., 1996, №6, стр.3-5
2. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение): Дисс... канд. мед. наук.– М.– 1996.
3. Аликешова Л.Ж. Нарушения микробиоценоза влагалища, кишечника у женщин с бактериальным вагинозом и вагинитом, пути их коррекции. // Дисс.канд.мед.наук. ,Т,2002
4. Анкирская А. С., Байрамова Г. Р., Муравьева В. В., Прилепская В. Н. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение / РМЖ, 1998 г, том 6, № 5
5. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. //Акушерство и гинекол.,1995, №6. стр. 13=16
6. Анкирская А.С., Демидова Е.М.,Карпова О.Ю., Ржавсков М.Ю. Применение флагаила при лечении бактериального вагиноза// Русский мед.журнал., 1998, № , стр.24-26
7. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз. Применение препарата тержинан в лечении бактериального вагиноза, 2003.
8. Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза. // Дисс. ... канд. мед. наук.– М.– 1992.
9. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы)
- 10.Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Автореф. Дисс....д.м.н., Санкт-Петербург, 1995, стр.40
- 11.Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.– Санкт–Петебург, 2001.–364с.
- 12.Кира Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза..// Акуш. И гинек. , 1994, №2, с.32-35
- 13.Кира Е.Ф. Лечение бактериального вагиноза. //Акуш. И гинек., 1993, №5,стр 39-41
- 14.Кисина В.И., Камишева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и связь их с инфекциями, передаваемыми

- половым путем. Часть 1. Этиология , патогенез.// ВДВ, 2002, № 3, стр.25-29
- 15.Кисина В.И., Камишева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и связь их с инфекциями, передаваемыми половым путем. Часть 2.Диагностика, лечение, профилактика.// ВДВ, 2002, № 4, стр.15=23
- 16.Кисина В.И., Полищук Н.А., Говорян В.М. Дифференцированный подход к ведению пациенток с различными вариантами течения бактериального вагиноза..// ВДВ, 2002, №1, стр.15-20
- 17.Кисина В.И., Полищук Н.А., Канишева Е.Ю. Бактериальный вагиноз : современное состояние проблемы. // ВДВ, 2003,№ 4, стр.16-21
- 18.Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. // Учебное пособие.– М., ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.– 80с.
- 19.Кубанова Н.М., Аковбян В.А., Федоров С.М., Бакалова Л.А., Халатов А.О. Состояние проблемы бактериального вагиноза. //ВДВ, 1996,№3,стр.22026
- 20.Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции // Микробная экология влагалища/ Мухамедов И. М., 2007,с34-39
- 21.Мухаммедов И.М.. Микроэкология влагалища, ее нарушения и пути их коррекции. Ташкент, 2004, с.10-11
- 22.Мухаммедов И.М. Нормальная вагинальная микрофлора. // Микроэкология влагалища, ее нарушения и пути их коррекции, Ташкень, 2004, стр.18=22
- 23.Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Дамиров М.М.,Осипова И.Г. Эффективность бетадина в комплексном лечении больных бактериальным вагинозом.// Акушерство и гинекология, 2001, № 5 ,стр. 50-51
- 24.Применение препарата "Бетадин" при бактериальном вагинозе в I триместре беременности
- 25.Собирзянова Л.Г. Профилактика и лечение бактериального вагиноза и вагинита с учетом микробиоценоза влагалища. // Дисс. К.м.н., Т, 2001.
- 26.Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. // Фарматека.–2005.– № 2 (98), С.20–24.
27. Холодова И.Н, Шапошников Л.И.
28. Падейская Е.Н. Некоторые вопросы антимикробной терапии кишечных инфекций // Русский медицинский журнал. -1997.- N 24.- С.1602-1609., 2004.

29. Бактериальный вагинит или бактериальный вагиноз? Саидова Р.А. 847., 2001.
30. Межевитинова Е.А., Михайлова О.И. Трихомонадная инфекция: клиническое течение, диагностика и лечение // РМЖ. - 1998. - N5. - с. 288-294.
31. Фадеев А. и соавт., Элиминации возбудителей у больных с неосложненным трихомониазом, 2004.
32. WHO drug information, 1988.
33. Gillis J.C., Wiseman L.R. et al., "Secnidazole. A review of its antimicrobial activity pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis". 1996, Apr. 51 (4): 621-638.
34.  Microorganisms associated with bacterial vaginosis and vaginal flora changes in part of the population of adolescent and adult women (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2004)
35. A study on the possible association of dysfunctional uterine bleeding with bacterial vaginosis, mycoplasma, ureaplasma, and Gardnerella vaginalis
36. Antimicrobial susceptibilities of Gardnerella vaginalis 1993
37. Bacterial flora in the genital tract the last trimester of pregnancy 2003
38. Bacterial vaginosis (Clin Microbiol Rev. 1991)
39. Bacterial Vaginosis and Treatment of Sexual Partners 2000
40. Bacterial Vaginosis Cannot Be Diagnosed by Symptoms Journal Watch General Medicine August 27, 2004
41. Bacterial vaginosis is a strong predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection (Clin Infect Dis. 2003)
42. Bacterial Vaginosis. Diagnosis and management
43. Bacterial vaginosis: more questions than answers Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases. // MMWR. 1998, 28(4):61-63.
44. Khosravi AR, Eslami AR, Shokri H, Kashanian M. Zataria multiflora cream for the treatment of acute vaginal candidiasis. // Int J Gynaecol Obstet. 2008, 7(5):75-80.
45. Malazy OT, Shariat M, Heshmat R, Majlesi F, et al. Vulvovaginal candidiasis and its related factors in diabetic women. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2007, 46(4):399-404.
46. Meizoso T, Rivera T, Fernandez-Acenero MJ, et al. Intrauterine candidiasis: report of four cases. // Arch Gynecol Obstet. 2008, 24(4):77-79.
47. Playford EG, Sorrell TC. Optimizing therapy for Candida infections. // Semin Respir Crit Care Med. 2007, 28(6):678-688.
48. Sobel JD. Vulvovaginitis – when Candida becomes a problem. // Dermatol Clin. 1998, 16(1):763-768.
49. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. // Amer J Obstet Gynecol. 2001, 165(4):1210-1217.
50. Verboon-Maciolek MA, Gerards LJ, Stoutenbeek P, van Loon A.M. Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive. // Ned Tijdschr Geneesk. 2001, 145(4):153-156.

51. Wathne B, Hoist E, Hovelius B. Erythromycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999, 72 (6):470–471.
52. Bacteriotherapy may be useful in treating bacterial vaginosis 2001
53. Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis
54. Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real-time PCR for lactobacilli, *Gardnerella vaginalis*, and *Mycoplasma hominis* (*FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002)
55. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol.* 1983
56. Diagnosis of bacterial vaginosis on self-collected tampon specimens (*Inter J STD AIDS.* 2002)
57. In vitro activity of a cellulose acetate phthalate topical cream against organisms associated with bacterial vaginosis (*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2000) 45)
58. Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection?
59. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? 2001
60. Leukorrhea and bacterial vaginosis as in-office predictors of cervical infection in high-risk women (*Obstet Gynecol.* 2002)
61. Management of Vaginitis *AFP* 2004
62. Managing recurrent bacterial vaginosis (*Sex Transm Infect* 2004;80:8-11)
63. Microbiologic Response to Treatment of Bacterial Vaginosis with Topical Clindamycin or Metronidazole 2005
64. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis (*New England Journal of Medicine* 2005)
65. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Vaginal Flora Changes in Peri- and Postmenopausal Women
66. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis
67. Reduced Incidence of Preterm Delivery with Metronidazole and Erythromycin in Women with Bacterial Vaginosis (*The New England Journal of Medicine*)
68. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. 1991
69. Reproducibility of interpretation of Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis
70. Reservoir of four organisms associated with bacterial vaginosis suggests lack of sexual transmission
71. Screening for and Treating Asymptomatic Bacterial Vaginosis in Pregnancy *AFP* 2004
72. Screening for Bacterial Vaginosis (U.S. Preventive Services Task Force 2006)
73. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis 2004
74. The association between receptive cunnilingus and bacterial vaginosis

75. The Rationale for Probiotics in Female Urogenital Healthcare (MedGenMed. 2004)
76. Use of a Continuous-Culture Biofilm System To Study the Antimicrobial Susceptibilities of *Gardnerella vaginalis* and *Lactobacillus acidophilus*
77. Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment Clinical review 2003
78. Vaginal leucocyte counts in women with bacterial vaginosis: relation to vaginal and cervical infections (Sex Transm Infect 2004;80)
79. Vulvovaginal Symptoms in Women With Bacterial Vaginosis (Obstetrics & Gynecology 2004)
80. Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain
81. What is normal vaginal flora?