

Возможности снижения частоты рецидивов дисбиоза влагалища у женщин репродуктивного возраста

1-ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; 2- ООО МЦ «АНГИОЛАЙН» г. Екатеринбург

Kovaliov V.V., Prokhorova O.V., Lavrentieva I.V.

Possibilities of reducing the frequency of vaginal dysbiosis recurrences in wom-en of reproductive age

Резюме

В ходе проспективного интервенционного исследования была проведена сравнительная оценка клинической эффективности комплексной терапии рецидивирующего дисбиоза влагалища. В схему лечения 28 женщин был включен иммуномодулирующий препарат интерферона альфа-2b человеческий рекомбинантный. Группу сравнения (29 женщин) лечили стандартной схемой без иммуномодулятора. Установлено достоверное снижение частоты рецидивов заболевания в группе с включением интерферона через два месяца после лечения 14,2% vs 36,9% ($p=0,052$) и 21,4% vs 62,0% ($p=0,002$) через три месяца после лечения. Также выявлена положительная корреляционная связь ($r=0,73$) частоты рецидива дисбиоза и контаминации монокультурой *Atopobium vaginae*. Предшествующая лечению высокая микробная нагрузка во влагалище также значимо коррелировала с увеличением частоты рецидива дисбиоза ($r=0,56$).

Ключевые слова: рецидивирующий дисбиоз влагалища, интерферон рекомбинантный

Summary

In a prospective intervention study, a comparative assessment of the clinical efficacy of complex therapy of recurrent vaginal dysbiosis was performed. An immunomodulating human recombinant interferon alfa-2b was included in the treatment regimen of 28 women. The comparison group (29 women) was treated with a standard regimen without an immunomodulator. A significant decrease in the recurrence rate of the disease in the group with the inclusion of interferon two months after treatment was found to be 14.2% vs 36.9% ($p = 0.052$) and 21.4% vs 62.0% ($p = 0.002$) three months after treatment. A positive correlation was also found ($r = 0.73$) in the frequency of recurrence of dysbiosis and contamination with *Atopobium vaginae* monoculture. The high microbial load in the vagina preceding treatment also significantly correlated with an increase in the rate of dysbiosis recurrence ($r = 0.56$).

Key words: recurrent vaginal dysbiosis, interferon recombinant alfa-2b

Введение

Дисбиоз влагалища (ДВ) или бактериальный вагиноз (БВ) продолжает оставаться одним из самых распространенных гинекологических заболеваний женской репродуктивной системы [1,2]. Длительно существующее или периодически рецидивирующее нарушение качественного и/или количественного состава вагинальной микрофлоры увеличивает риск инфицирования пациенток инфекциями, передающимися половым путем, включая ВИЧ-инфекцию и папилломавирус человека. Преобладание условно патогенных микроорганизмов над лактофлорой во влагалище неизбежно ведет к последующим воспалительным заболеваниям органов малого таза и повышает гестационные и перинатальные риски в дальнейшем. Пациентки с ДВ зачастую указывают на повторя-

ющиеся клинические симптомы, проявляющиеся в виде обильных патологических белей, чувства вагинального дискомфорта, что закономерно приводит к ухудшению качества жизни женщин с данной патологией [3].

Микробный пейзаж вагинального микробиотопа при ДВ характеризуется избыточным ростом *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и анаэробных бактерий, таких как пептострептококки, *Prevotella* spp и *Mobiluncus* spp. В современном медицинском сообществе не существует общепринятого определения рецидивирующего бактериального вагиноза, хотя в нескольких публикациях, посвященных данной тематике, оно подразумевает три или более доказанных, согласно критериям Амсея, эпизода ДВ за 12 месяцев. Известно, что в большинстве случаев при правильной и

своевременной терапии симптомы ДВ достаточно быстро исчезают (ча-стота клинического выздоровления может составлять до 80-90% за семь дней терапии), однако частота рецидивов может достигать 35-40% в течение ближайших трех месяцев [4-6].

По мнению ряда ученых, повторяющиеся эпизоды ассоциированы с особенностями сексуальной жизни пациенток, нюансами ее интимной гигиены, а также ха-рактеристиками проводимой лекарственной терапии. В ряде зарубежных публикаций было показано, что неудовлетворенность применявшимися схемами терапии ДВ в по-давляющем большинстве случаев была ассоциирована именно с рецидивами дисбио-тического процесса. При дополнительном расспросе выяснялось, что паци-ентки не были удовлетворены, как продолжительностью, так и клинической эффективностью терапии. Именно эта неудовлетворенность результатами лечения снижала до-верие к врачу и проводимой им терапии с одной стороны, и побуждала использовать «народ-ные» методы терапии, включая спринцевания отварами трав и прочее, с другой сторо-ны [7-12].

Являются ли частые эпизоды ДВ результатом по-вторного инфицирования или это истинные рецидивы? Как рецидивы связаны с половым поведением пациентки и ее полового партнера? Существует ли достоверная связь между рецидивами ДВ и из-меняющимся составом кишечной микробиоты? Вот лишь небольшой пере-чень вопро-сов, возникающих при пересмотре терапев-тических стратегий ДВ. Таким образом, именно рост количества рецидивов вагинального дисбиоза, его резис-тентность к тра-диционным схемам терапии, включа-ющим антимикробные и пробиотические компо-ненты, неизбежно приводят клиницистов и исследователей к поиску и анализу новых комбинированных схем тера-пии данного состояния.

Лечебные воздействия, направленные на модуля-цию иммунного ответа, име-ют несколько потенциа-льных преимуществ по сравнению с использованием схем, включающих стандартные антимикробные препараты. Так как иммуномодулирующие препараты не воздействуют на микроорганизмы напрямую, они не задействованы в формировании полимикробной резистентности бак-терий, в том числе *Gardnerella vaginalis*. Вторым несо-мненным преимуществом терапии иммуномодуляторами являет-ся возможность лечения пациенток с изначально сниженными характеристиками им-мунного ответа, осо-бенно в тех случаях, когда традиционные антимикробные препара-ты изначально не демонстрируют достаточной клинической и лабораторной эффек-тивности. Также следует отдельно отметить достаточно разнообразный спектр дей-ствия иммуномодулирующих средств – их противовирусный, антимикотический и антибактериаль-ный эффект, что закономерно расширяет терапевтические возможности использования данной группы препаратов.

Интерфероны (ИФН) представляют собой группу белков, имеющих разную молекулярную массу и обла-дающих антимикробными, иммуномодулирующими и ан-типролиферативными свойствами. Комплексная ме-

дикаментозная терапия с использо-ванием ИФН на со-временной этапе развития медицинской науки является многообе-щающей терапевтической комбинацией, позво-ляющей не только провести эффектив-ное лечение кли-нического, субклинического или латентного заболевания, но и предотвратить его рецидивы [13,14].

Цель исследования: сравнительная оценка клиниче-ской эффективности ком-плексной терапии рецидивиру-ющего дисбиоза влагалища.

Задачи исследования:

1. Изучение микробного пейзажа влагалища у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим дисбиозом влагалища.
2. Оценка эффективности лечения и частоты ре-цидивов через 1-2-3 месяца после оконча-ния лечения, включающего иммуномодулирующий препарат в сравне-нии со стандарт-ной терапией.
3. Определение потенциальной взаимосвязи меж-ду эффективностью комплексной двухэтапной терапии рецидивирующего дисбиоза влагалища, включающей иммуно-модулирующий препарат, и исходным состояни-ем микробиоценоза влагалища.

Материалы и методы

На базе ООО МЦ «АНГИОЛАЙН» г. Екатеринбург было проведено проспективное интервенционное иссле-дование эффективности вклю-чения иммуномодулиру-ющего компонента в комплексную терапию рецидивиру-ющих дисбиотических состояний влагалища у пациенток репродуктивного возраста. В первую группу (группа I) вошли 28 женщин с подтвержденным, клинически и ла-бора-торно, наличием рецидивирующего дисбиоза вла-галища. Этим женщинам в составе комплексной двух-этапной терапии на первом этапе лечения совместно с клиндами-цином (крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней) был назначен препарат, содержащий интерферон альфа-2b (Виферон, производи-тель ООО «Ферон», Россия) по 500000 МЕ по 1 суппозиторию ректально 2 раза в сутки через 12 часов ежедневно в течении 10 суток. Во вторую группу (группа II) вошли 29 пациен-ток с подтвержденным клинически и лабора-торно наличием рецидивирующего дисби-оза влагалища, которым была проведена двухэтапная комплексная те-рапия бактери-ального вагиноза (клиндамицин), первый этап которой не включал в себя иммуномо-дулятор. Всем пациенткам был проведен II этап терапии дисбиоза вла-галища с исполь-зованием пробиотического прапарата, содержащего лиофилизированную культуру лактобакте-рий *L. Casei rhamnosus Doderleini 1*108 КОЕ* («Лактожи-наль», ООО Безен Хелскеа Рус), интравагинально по 1 капсуле 2 раза в день 7 дней.

Критерии включения в исследование:

- Женщины репродуктивного возраста с клини-кой дисбиоза влагалища.
- Наличие рецидивирующего более трех раз в год дисбиоза влагалища, подтвержденно-го клинически и ла-бораторно
- Отсутствие облигатных патогенов (хламидий,

гонококков, трихомонад, *M. genitalium*).

- Отсутствие местной и системной терапии препаратами, обладающими антисептическим, антимикробным действием на слизистую оболочку влагалища и препаратов, обладающих местным иммуномодулирующим действием, в течение одного предшествующего месяца, а также в период проведения исследования.

- Пациентки, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола.

Микробный пейзаж изучали путем проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени - Фемофлор-16 (НПО «ДНК-Технология»). При микроскопии влагалищного секрета выделяли 4 типа влагалищных мазков: 1+ (<10 микробных клеток и лейкоцитов в поле зрения), 2+ (11-100 микробных клеток и 11-20 лейкоцитов в поле зрения), 3+ (100-1000 микробных клеток и 21-30 лейкоцитов в поле зрения), 4+ (>1000 микробных клеток и >31 лейкоцитов в поле зрения). Цитологическое исследование эпителия шейки матки проводилось на 7-9 день менструального цикла. Частота рецидива после лечения оценивалась в абсолютных значениях нарастающим итогом через один, два и три месяца (обследование после очередной менструации).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel, с подсчетом критерия Фишера для непараметрических данных (уровень значимости был выбран, как $p < 0,05$), медианы, среднего, стандартного отклонения, доверительного интервала и корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Медиана среднего возраста обследуемых составила 29,3 лет (25%: 75% квартили –27,25:32,75). Медиана среднего возраста менархе составила 12 лет (25%: 75% квартили –11:13). Имели беременности в анамнезе 49 женщин (86%). Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 24 (49%) женщин. Аборты в анамнезе имели 12 (35,3%) пациенток, вторичное бесплодие у 2 (5,8%), преждевременные роды у 4 (11,7%), выкидыши и регрессирующие беременности различных сроков были

отмечены у 6 (25%) женщин. Воспалительные заболевания придатков в анамнезе отмечены у 31: 54,3+ 5% (95% ДИ: 40,9-65,3%), нарушениями менструального цикла страдали 25:43,8+ 2% (95% ДИ:33,4-51,2%). Пролiferативные заболевания (миома матки, гиперплазия эндометрия) регистрировалась у 9: 15,7+3% (95% ДИ:13,2-18,2%) женщин, а заболевания шейки матки были выявлены у 25: 43,8+ 4,9% (95% ДИ:40,4-47,2%) пациенток. Использование методов гормональной контрацепции, включая низко- и микродозированные комбинированные оральные контрацептивы последних генераций и влагалищное кольцо, было отмечено у каждой четвертой пациентки 15:26,3+ 3,9% (95% ДИ:24,1-28,5%).

Результаты бактериоскопии вагинальных выделений тип мазка «1+» был выявлен у 11: 19,2%+3,9% (95% ДИ: 12,6-26,6%), тип «2+» у 28: 49,2%+4,4% (95% ДИ:41,0-57,2%), тип «3+» у 18: 31,5%+5% (95% ДИ: 28,4-34,6%) и тип «4+» выявлен не был.

У всех обследуемых женщин анализ «Фемофлор 16» показал рост микрофлоры, отличной от лактобактерий, но только у 28 (49%) из них количество микроорганизмов превысило 10⁴ степени. Было выявлено следующие виды и сочетания микроорганизмов *Enterobacterium spp.*, *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* + *Corinebacterium spp.*, *Atopobium vaginae.*, *Candida spp.* и *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia*. Обращает на себя внимание тот факт, что чаще всего выявлялась ассоциация микроорганизмов, но контаминация *Atopobium vaginae* встречалась исключительно в монокультуре у женщин с выявленной значимой микробной нагрузкой. Цитологические исследования мазков с шейки матки были нормальными (NILM) у 33: 57,8%+5% (95% ДИ:48,5-66,5%) женщин. Цитограмма типа ASCUS были выявлены у 21: 36,8%+2,9% (95% ДИ:34,7-38,9%) пациенток. Поражения легкой степени (LSIL) были обнаружены у 3:5,2%+2,7% (95% ДИ:3,9-6,5%) обследуемых женщин.

Результаты бактериоскопии вагинальных выделений в конце схемы лечения в каждой группе были следующими. В группе I (n=28) мазок типа «1+» был выявлен у 19: 67,8%+4,4% (95% ДИ: 63,4-72,2%), тип «2+» у 9: 32,1%+2,8% (95% ДИ:29,3-34,9%). В группе II (n=29) мазок

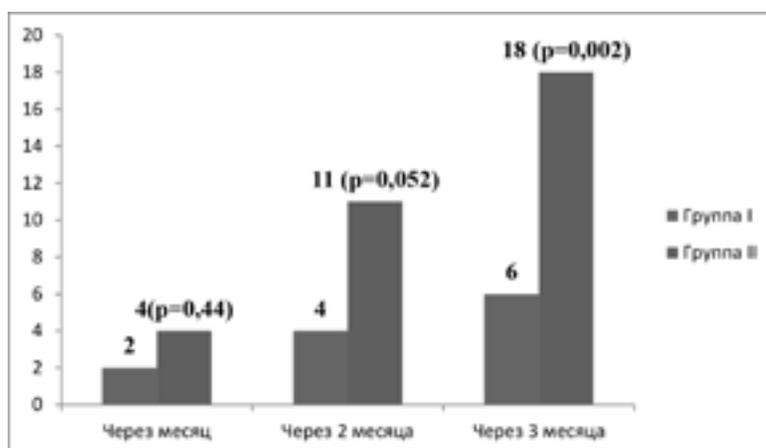


Рисунок 1 Число рецидива дисбиоза влагалища (абс., нарастающим итогом)

типа «1+» был выявлен у 21: 72,4%+3,6% (95% ДИ: 68,8-76,0%), тип «2+» у 8: 2,7%+1,8% (95% ДИ:0,9-4,5%), что не имело достоверной разницы в группах ($p>0,05$). Отсутствие достоверной разницы и мазка типа «3+» в обеих группах свидетельствует об эффективности основного лечения (Клиндамицин и Лак-тожиналь). Различия появились в течение последующего времени наблюдения.

Частота возникновения рецидива дисбиоза влагалища у женщин исследуемых групп (нарастающим итогом) отражена на рисунке 1.

Таким образом, частота рецидива через месяц после лечения в группе I составила 2:7,1+2,6% (95ДИ:3,8-10,4%), в группе II 4:13,3+3,4% (95ДИ:9,1-17,5%), что не имело достоверной разницы ($p=0,44$). Со второго месяца наблюдения частота рецидива в группе I составила 4:14,2+3,5%(95ДИ:10,9-17,5%), в группе II - 11:37,9 + 4,9% (95ДИ:33,7-42,1%) ($p=0,052$). В течение третьего месяца наблюдения частота рецидива в группе I составила 6:21,4+4,1% (95ДИ:18,1-24,7%), а в группе II 18:62,0+4,9% (95ДИ:57,8-66,2%) ($p=0,002$). Кроме того, была установлена положительная корреляционная связь ($r=0,73$) частоты рецидива и контаминации влагалища монокультурой *Atopobium vaginae*. Предшествующая лечению высокая микробная нагрузка во влагалище также значимо коррелировала с увеличением частоты рецидива дисбиоза ($r=0,56$). Остальные сочетания микробного пейзажа и частоты рецидива показали незначимую корреляционную связь.

Выводы

1. Рост условно - патогенной микрофлоры в значимой степени ($>10^4$) был выявлен у 28 (49%) женщин. Чаще всего выявлялась ассоциация микроорганизмов, но контаминация *Atopobium vaginae* встречалась исключительно в монокультуре у женщин с выявленной значимой микробной нагрузкой.

2. С достоверной разницей частота рецидива в группе лечения с иммуномодулятором была реже через два месяца после лечения 14,2% vs 36,9% ($p=0,052$) и 21,4% vs 62,0% ($p=0,002$) через три месяца лечения. Полученный результат подтверждает целесообразность включения иммуномодулирующего компонента (интерферон альфа-2b («Виферон»)) в схему лечения пациенток с рецидивирующим дисбиозом влагалища.

3. Была установлена положительная корреляционная связь ($r=0,73$) частоты рецидива и контаминации влагалища монокультурой *Atopobium vaginae*. Предшествующая лечению высокая микробная нагрузка во влагалище также значимо коррелировала с увеличением частоты рецидива дисбиоза ($r=0,56$). ■

Ковалев Владислав Викторович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **Прохорова Ольга Валентиновна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **Лаврентьева Инна Вадимовна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: Лаврентьева Инна Вадимовна, Адрес: 620028, ул. Репина д.3, E-mail: lavr6607@bk.ru тел.8-912-283-72-29

Литература:

1. Bagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: a practical review. *JAAPA*. 2017; Dec;30(12):15-21.
2. Hay P. Bacterial vaginosis. *F1000Res*. 2017; Sep 27;6:1761.
3. Romero Herrero D, Andreu Domingo A. Bacterial vaginosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; Jul;34 Suppl 3:14-8..
4. Marshall A.O. Managing recurrent bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Sex Med Rev*. 2015; Apr;3(2):88-92.
5. Bilardi J., Walker S., McNair R. et al. Women's Management of Recurrent Bacterial Vaginosis and Experiences of Clinical Care: A Qualitative Study. *PLoS One*. 2016; Mar 24;11(3):e0151794.
6. Phillips NA. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Recurrent Clinical Dilemma. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019; Sep;28(9):1179.
7. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis*. 2002; 35,2:152-72.
8. Antonio MAD, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis*. 1999; 180,6:1950-56.
9. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *New Engl J Med*. 2005;353,18:1899-911.
10. Forsum U, Holst E, Larsson PG, Vasquez A, Jakobsson T, Mattsby-Baltzer I. Bacterial vaginosis—a microbiological and immunological enigma. *APMIS*. 2005;113, 2:81-90.
11. Schwebke JR. New concepts in the etiology of bacterial vaginosis. *Cur Infect Dis*. 2009;11, 2:143-47.
12. Josey WE, Schwebke JR. The polymicrobial hypothesis of bacterial vaginosis causation: a reassessment. *Int J STD and AIDS*. 2008; 19,3: 152-4.
13. Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Post Hig Med Dosw*. 2014;6,68:428-40.
14. Berry CM. Understanding Interferon Subtype Therapy for Viral Infections: Harnessing the Power of the Innate Immune System. *Cytok Grow Fact Rev*. 2016; Oct;31:83-90.