

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ

На правах рукописи

ВОРОНОВА
ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ,
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ АЭРОБНОГО ВАГИНИТА.
СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
РЕЦИДИВОВ.

14.00.11. – кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.б.н., профессор Н.М. Герасимова
Научный консультант:
д.м.н., профессор Н.В. Башмакова

Екатеринбург – 2004

ПЛАН ДИССЕРТАЦИИ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпидемиология инфекций влагалища. Общее в терминологии, диагностике, течении.....	12
1.2. Влагалище как совокупная микрэкосистема.....	18
1.3. Участие условно-патогенных микроорганизмов в развитии неспецифических инфекционных заболеваний половых органов у женщин.....	25
1.4. Общепринятые методы коррекции инфекций влагалища.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Методика набора материалов для исследования.....	39
2.2. Общая характеристика исследуемых групп.....	40
2.3. Методы исследования.....	41
2.3.1. Клинические методы исследований.....	42
2.3.2. Лабораторные методы исследований.....	42
2.4. Методы лечения.....	44
2.5. Методы статистического анализа.....	45
ГЛАВА 3. МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА. РАЗЛИЧИЯ В ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА.....	45
3.1. Особенности микробного спектра отделяемого влагалища у женщин с урогенитальными жалобами.....	46
3.2. Особенности клинического течения инфекций влагалища.....	54
3.2.1. Основные предъявляемые жалобы при инфекциях во влагалище.....	54
3.2.2. Длительность клинического периода течения вульвовагинитов.....	56
3.2.2.1. Факторы, способствующие обострению клинической картины воспаления во влагалище.....	58
3.2.2.2. Основные клинические симптомы топического воспаления слизистых полового тракта при вагинальных инфекциях.....	59

3.3. Особенности микроскопии вагинального отделяемого при инфекциях влагалища.....	64
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЛАГАЛИЩА.....	73
4.1. Частота встречаемости аэробного вагинита в клинике ИППП, среди женщин с урогенитальными жалобами.....	73
4.2. Характеристика микробного спектра отделяемого уретры у мужчин, половых партнеров пациенток с аэробным вагинитом.....	74
4.3. Особенности полового пути передачи аэробного вагинита.....	78
4.4. Предполагаемые патогенетические механизмы развития аэробного вагинита.....	81
4.4.1. Основные изменения физиологических параметров вагинальной жидкости при инфекционных процессах во влагалище.....	82
4.4.2. Особенности реактивности слизистой влагалища при аэробном вагините.....	83
ГЛАВА 5. МЕТОДИКА САНАЦИИ АЭРОБНОГО ВАГИНИТА У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА.....	90
5.1. Комплексный метод лечения аэробного вагинита. Сроки проведения терапии.....	91
5.2. Оценка клинико-лабораторной эффективности применяемых методов терапии у пациенток с аэробным вагинитом.....	92
5.2.1. Динамика восстановления микробиоценоза влагалища после проводимой терапии аэробного вагинита.....	94
5.2.2. Реабилитация показателей локальной иммунной защиты после проведенной терапии аэробного вагинита.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – аэробный вагинит;
 БВ – бактериальный вагиноз;
 ВВ – вульвовагинит;
 ВВК – вульвовагинальный кандидоз;
 ВЖ – влагалищная жидкость;
 ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза;
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
 ВПЧ – вирус папилломы человека;
 ВС – вагинальный секрет;
 ДД – дифференциальная диагностика;
 ИППП – инфекции, передающиеся половым путем;
 ИФА – иммуноферментный анализ;
 КДД – критерии дифференциальной диагностики;
 КОЕ/мл – колонии образующие единицы бактерий в 1 миллилитре биологического отделяемого;
 КОН – 10 % раствор гидроокиси калия;
 КОС – коагулазо - отрицательные стафилококки;
 МПК – минимальная подавляющая концентрация;
 М/Ц – менструальный цикл;
 НПО – наружные половые органы;
 ОМТ – органы малого таза;
 ОП – оптическая плотность;
 ПЦР – полимеразная цепная реакция;
 СП – синдромный подход;
 СТ – стерильный тампон;
 СЧО – среднегодовая частота обращений;
 УГТ – урогенитальный тракт;
 УН – условная норма;
 УПМ – условно-патогенные микроорганизмы;
 УрНИИДВиИ - Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии;
 УТ – урогенитальный трихомониаз;
 ФК – фузидиевая кислота;
 МL (тест) – стандартный микролизисный тест;
 sIgA – секреторный иммуноглобулин А.

ВВЕДЕНИЕ

Так называемый «неспецифический вагинит» (термин, впервые предложенный I. Kronig в 1892 году) или кольпит неясной этиологии – наиболее частая патология нижних отделов половых путей женщин [Кисина В. И., 2000]. В настоящее время под этим названием представлена сборная группа заболеваний, этиологическая структура и патофизиологические механизмы, развития которых остаются неясными [Yamamoto T. et al., 1999, Honig E. et al., 1999, Кира Е. Ф., 2001].

В последнее десятилетие среди женщин многих стран мира отмечен рост инфекций влагалища, которые прочно занимают первое место в структуре заболеваний женского генитального тракта [Кира Е. Ф., 2001]. Высокая встречаемость условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) (47,4 %) в вагинальном отделяемом при неспецифических инфекциях влагалища [Герасимова Н. М. и др., 2003], в последнее время, рассматривается как фактор тяжести клинических проявлений воспалительного процесса при ИППП и утяжеления ВЗОМТ [Канищева Е. Ю., 2003].

Еще в 1997 году E. R. Newton et al. указывали на то, что возможно превалирование аэробной флоры во влагалище (особенно *Streptococcus agalactiae*) над анаэробной. А при ярко выраженных клинических симптомах воспаления, увеличивается риск развития интраамниотической инфекции. D. Curzik et al. высказывают, что аэробные бактерии (*Escherichia coli*, *Streptococcus group B*), которые выделялись в 86 % из вагинального отделяемого беременных женщин до родов, могут быть причиной восходящей инфекции из влагалища.

По данным И. С. Савельевой (1999), в 19–53 % наблюдений у женщин с хроническими эндометритами (ХЭ) из полости матки высеваются условно-патогенные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* и др.). А для 30 % женщин с ХЭ нарушение репродуктивной функции в большей степени связано с невынашиванием беременности на ранних сроках.

G. G. G. Donders и соавт. (1999-2002) высказывают мнение, что аэробные микроорганизмы (в т.ч. *Streptococcus group B*) проникают через неповрежден-

ные плодные оболочки, и в таких случаях являются причиной преждевременных родов, мертворождений и выкидышей, в большей степени, чем анаэробные бактерии.

Отмечено, что стрептококки группы В вызывают септические инфекции у беременных женщин, попадая в полость матки, в околоплодные воды. В Марокко у 86,4 % новорожденных причиной раннего сепсиса являются изоляты стрептококков группы В [Aithand R. et al., 2000]. Р. А. Саидова (2002) в обзоре литературы, приводит данные, что в США ежегодно заболевает от 15 до 18 тысяч новорожденных тяжелой *B-стрептококковой* инфекцией, вызывающей сепсис, воспаление дыхательных путей и другие опасные инфекции. Известно. Что в 70 % случаев *Streptococcus group B* поражают доношенных новорожденных. До 10 % новорожденных, пораженных, *Streptococcus group B* умирает, а до 20 % из тех кто выживает после *B - стрептококкового менингита* остаются инвалидами.

В 2002 году G. G. G. Donders et al. предложено называть инфекцию нижних половых органов у женщин, обусловленную аэробной флорой и локализованную на уровне влагалища – АЭРОБНЫМ ВАГИНИТОМ.

Согласно стратегии международной группы изучения новых антимикробных технологий В. А. Агапео и соавт. (1996) указывают, что основополагающая роль врача-исследователя, заключается в понимании условий, позволяющих УППМ вызывать инфекцию. Поэтому необходимо проводить клинические исследования, которые приведут к разработке новых методов лечения, обеспечивающих регулирование инфицирования и колонизации условно-патогенными бактериями половых путей женщин, а также к предупреждению рецидивов и осложнений заболевания.

До настоящего времени, чаще всего пациенток с неспецифической патологией влагалища лечат как при бактериальном вагинозе, применяя препараты нитроимидазольного ряда, которые лишь способствуют селекции «аэробов», так как успешно ими метаболизируются. Как правило, второй этап лечения включает в себя использование средств для коррекции дисбиоза влагалища. В

число таких средств входят препараты, содержащие кисломолочные бактерии. За рубежом с этой целью ранее рекомендовали применять йогурты. В нашей стране доступными являются такие препараты лактобактерий, как бифидумбактерин, ацилакт, жлемик, биовестин и др., которые способствуют повышению резистентности влагалища к патогенам и повышают защитные свойства влагалищной среды [Гуртовой Б. Л. и др., 1996, Кира Е. Ф. и др., 1996, Анкирская А. С. и др., 1998, Прилепская В. Н., 2000]. В клинической практике врачей (дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и др.) для лечения и профилактики рецидивов бактериального вагиноза и трихомониаза, на протяжении многих лет используется вакцина Солко Триховак [Рютггерс Х., 1982, Харрис Дж. Р., 1983]. Препарат представляет собой лиофилизат инактивированных микроорганизмов специально отобранных штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Эффект терапии этим препаратом заключается в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища, особенно после проводимых курсов антибактериальной терапии трихомониаза и бактериального вагиноза у женщин [Земцов М. А., Чеботарев В. В., 1996], а также способствует уменьшению рецидивирования патологии не только у женщин, но и у мужчин [Баткаев Э. А., 2002].

Несмотря на то, что изучение особенностей течения инфекций влагалища продолжается достаточно долго, анализ литературы показывает, что некоторые вопросы диагностики остаются открытыми, особенно вагинитов, обусловленных оппортунистической флорой. Сегодня до конца не ясна роль основных факторов локальной резистентности, на фоне которых происходит персистенция УПМ во влагалище и развитие заболевания. Не определены необходимый объем клинико-лабораторного обследования, признаки, имеющие значение при дифференциальной диагностике неспецифических вагинитов, а также методы лечения и наблюдения пациенток, кроме того, отсутствует четкая тактика в отношении ведения половых партнеров этих больных.

Указанное выше определило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования

Разработка критериев дифференциальной диагностики инфекций влагалища, обусловленных аэробными условно-патогенными микроорганизмами, на основе изучения клинико-anamnestических, микроскопических, микробиологических и иммунологических особенностей течения заболевания и способа рациональной терапии и профилактики рецидивов.

Задачи исследования

1. Оценить степень этиологической значимости аэробных условно-патогенных бактерий в иницировании воспалительного процесса в нижних отделах половых путей женщин.
2. Изучить клинико-anamnestические, микроскопические и микробиологические особенности течения аэробной инфекции влагалища.
3. Определить частоту встречаемости вагинитов, обусловленных аэробными микроорганизмами, среди пациенток клиники ИППП. Выявить особенности путей передачи инфекции.
4. Изучить специфичность факторов локальной защиты при аэробном вагините.
5. Оценить эффективность комплексной терапии при аэробном вагините.

Научная новизна исследования

Показана способность условно-патогенных аэробных бактерий (*Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus*) в высоких количественных титрах (более 10^5 КОЕ/мл) иницировать аэробный воспалительный процесс во влагалище у женщин репродуктивного возраста.

Описаны отличительные особенности течения аэробной инфекции влагалища, которая характеризуется хроническим дискомфортом в области мочеполовых органов (выделения без запаха, жжение, зуд, иногда – дизурия), диспареунией, гиперемией слизистой влагалища на фоне выраженной лейкоцитарной реакции при рН от 4,5 до 5,5 и отрицательном аминотесте

Установлено, что аэробный вагинит протекает на фоне истощения функциональных резервов местной иммунной защиты, в основном за счет снижения секреторного IgA при отсутствии индуцированной активности лизоцима во влагалище.

Получены новые данные о том, что аэробные микроорганизмы способны передаваться половым путем при орогенитальных и аногенитальных сексуальных контактах. Обследование и лечение полового партнера снижает риск реинфекции у женщины.

Доказана эффективность комплексной терапии аэробного вагинита (вакцина Солко Триховак и крем фуцидин интравагинально) и дана оценка результатов лечения.

Практическая значимость работы

В результате проведенного исследования расширены существующие представления об этиологии, клинико-микроскопических особенностях и изменениях локальной иммунной реактивности у женщин с неспецифическими инфекциями влагалища.

Разработан информативный и воспроизводимый способ диагностики аэробной инфекции влагалища.

Обоснована целесообразность применения комплексной терапии – парентерального введения вакцины Солко Триховак и интравагинального использования 2 % крема фуцидин при аэробном вагините у женщин детородного возраста, что позволило снизить частоту рецидивов с 32,0 % до 6,0 %.

Оптимизирована тактика ведения больных с неспецифической патологией нижних отделов генитального тракта, включающая обязательное обследование, а при необходимости – лечение постоянного полового партнера или использование барьерных методов предохранения от инфицирования, что позволяет снизить частоту реинфекций.

Положения, выносимые на защиту

1. Несостоятельность факторов местной иммунной защиты вагинального секрета при низком уровне содержания sIgA и неспособности к стимулированию лизоцимной активности приводит к пролиферации аэробных условно-патогенных микроорганизмов.

2. Тактика ведения пациенток с урогенитальными жалобами и разработанные критерии дифференциальной диагностики позволяют своевременно поставить обоснованный диагноз, избежать гипердиагностики, своевременно назначить специфическую терапию и предупредить развитие рецидивов и осложнений.

3. Комплексная терапия аэробного вагинита, включающая парентеральное применение вакцины Солко Триховак и интравагинальное введение крема фуцидин, – результативный и патогенетически обоснованный метод, при котором частота рецидивов заболевания снижается в 5 раз.

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм клинико-диагностического обследования и ведения женщин с жалобами на выделения из половых путей внедрен в практику Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии, Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, Свердловского областного кожно-венерологического диспансера, кожно-венерологического диспансера г. Екатеринбурга, в учебный процесс на

кафедре кожных и венерических болезней Уральской государственной медицинской академии.

Способ комплексного лечения аэробного вагинита рекомендован к применению в ЛПУ дерматовенерологического и акушерско-гинекологического профиля.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I конференции иммунологов Урала (г. Екатеринбург, 4–6 декабря 2001 г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем, и хронических дерматозов» (г. Екатеринбург, 30–31 мая 2002 г.), на научно-практической конференции «Кишечные и урогенитальные дисбиозы и методы их коррекции» (г. Екатеринбург, 29 октября 2002 г.), на научно-практическом семинаре «Генодиагностика и терапия ИППП» (г. Екатеринбург, 23–24 апреля 2003 г.), на III конференции иммунологов Урала (г. Челябинск, 16–17 октября 2003 г.), на научно-практической конференции «Актуальные проблемы уретрогенных инфекций, передаваемых половым путем. Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога» (г. Москва, 27–28 ноября 2003 г.), на заседании Свердловского отделения Российского общества дерматовенерологов «Новое в диагностике, лечении и профилактике рецидивирующих вагинитов» (г. Екатеринбург, 12 февраля 2004 г.), на Объединенном иммунологическом форуме III Съезда иммунологов России, VI Национального конгресса РААКИ, III Российской конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет» (г. Екатеринбург, 31 мая – 04 июня 2004 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано одиннадцать печатных работ.

Получены решения о выдаче патентов на два изобретения.

Объем и структура

Диссертация изложена на 132 странице машинописного текста и проиллюстрирована 19 таблицами, 17 рисунками и 3 клиническими примерами. Работа состоит из введения, пяти глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, изложения собственных данных (три главы), заключения с обсуждением полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список указателя литературы включает 206 источников, в том числе 97 отечественных и 109 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология инфекций влагалища.

Общее в терминологии, диагностике, течении.

В последние годы, в связи с повсеместным ростом инфекций передаваемых половым путем (ИППП), увеличилось и число заболеваний женской половой сферы, в особенности вульвы и влагалища [Никонов А. П., Асцатурова О. Р., 2002]. В этих условиях необходимо четко дифференцировать все патологические процессы, возникающие на уровне нижних отделов генитального тракта женщин, особенно неспецифической природы [Савичева А. М., 2000]. Бактериальные инфекции влагалища, являются наиболее распространенными заболеваниями, встречающимися как в дерматовенерологии, так и гинекологической практике [Тихонова Л. И., 1999; Тютюнник В. Л., 2002]. Их частота по данным разных источников [Скрипкин Ю. К.; Тихонова Л. Н.; Кубанова А. А. и др., 1996; Tchoudomirova K; Stanilova M; Garov V., 1998; Кира Е. Ф., 1999; Тютюнник В. Л., 2001] варьирует от 20 до 80 % среди патологических состояний, поражающих половые органы женщины [Яковлев С. В., 2002].

По R. Amsel (1983) любой инфекционный процесс во влагалище сопровождается вагинальным дискомфортом и воспалением. Поэтому инфекции ло-

кализованные во влагалище принято называть общим термином – ВАГИНИТ – что подразумевает под собой комплексный синдром, включающий все инфекционные и не инфекционные процессы, развивающиеся в генитальном тракте. Симптомы вагинита встречаются достаточно часто у очень многих женщин, и именно они являются причиной миллионов обращений за медицинской помощью [Haefner H. K., 1999]. По данным К. М. Curtis (1998) среднегодовая частота обращений (СЧО) к гинекологу по поводу наличия признаков вагинита, на 1000 женщин, составляет 24,3. Одинаково часто, врачи выставляют диагноз ВЗОМТ (СЧО=5,8) и инфекцию нижних отделов половых путей, включая ИППП (СЧО=5,7). Из этого следует, что приблизительно половина всех обращений пациенток за помощью к врачу, обусловлена инфекционным воспалительным процессом в нижних отделах генитального тракта.

Практически все ИППП, в том числе и инфекции влагалища, сопровождаются патологическими выделениями из половых путей. Е. Ф. Кира (2001), отмечает, что влагалищные патологические выделения являются наиболее распространенным симптомом, который встречается примерно у 1/3 больных женщин. Помимо выделений, присоединяются еще другие симптомы, характеризующие воспаление [Минкина Г. В., 1992; Полищук Н. А., 2001; Bergeron S. et al., 2001; Bohm-Starke N. et al., 2001].

В настоящее время, в диагностике патологических состояний влагалища применяются следующие общеклинические признаки – это:

- бели вагинальные (выделения из влагалища) аномального вида;
- эритема наружных половых органов (НПО);
- жжение в области гениталий;
- вульвовагинальный зуд.

Наличие вышеперечисленных признаков соответствует либо наличию патогена, либо нарушению комменсальной флоры [Carr P.L. et al., 1998].

В зависимости от этиологии микроорганизма, вовлеченного в патологический (воспалительный) процесс, вагиниты могут быть специфическими: чаще грибковой природы - *Candida albicans*, или протозойной – *Trichomonas vaginalis*

и неспецифическими. Неспецифические вагиниты, в свою очередь, могут быть бактериальными или иметь неинфекционное начало (аллергические или вагиниты в постменопаузе с атрофией эпителия) [Никонов А. П. и др., 2002; Faure M. et al, 1997; Bornstein J. et al., 2001].

Среди вагинитов инфекционной природы, Цвелев Ю. В. и соавт. (1995), выделяют три основных типа влагалищных инфекций, которые встречаются наиболее часто - это бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит (занимает второе место среди всех влагалищных инфекций в США, первое в Европе) и урогенитальный трихомониаз.

У женщин репродуктивного возраста, посещающих гинекологическую клинику, Г. М. Минкина (1994), указывает, что 90 % всех случаев вагинита объясняются наличием: бактериального вагиноза (БВ) в 40-50 % случаев, вульвовагинального кандидоза (ВВК) в 20-25 % случаев и урогенитального трихомониаза (УТ) в 10-15 % случаев, а у 10-15 % пациенток присутствует смешанная инфекция – 2 и более возбудителя одновременно.

Современные обзоры литературы демонстрируют широкие вариации заболеваемости бактериальной вульвовагинальной патологией от 20 до 90% [Никонов А. П., 2002; Bukusi E. A. et al., 2001; Butylkina R. et al., 2001]. Особое внимание исследователей вызывает категория, так называемых неспецифических вагинитов, в структуру которых входят бактериальный вагиноз и вагиниты других этиологий [Тютюнник В. Л. и др., 2002].

Итак, понятие неспецифического вагинита известно давно (см. табл. 1), но до сих пор интенсивно изучается этиологическая структура многообразия микроорганизмов, способных поражать вагинальный эпителий.

Основные вехи в изучении неспецифических воспалительных заболеваний влагалища (номенклатура)

Годы	Автор	Вклад автора	Номенклатура
1892	I. Kronig	Описал картину окрашенного влагалищного мазка по Граму при патологических выделениях	Неспецифический вагинит
1893	В. В. Строганов	Описал картину бактериологического исследования отделяемого полового канала женщины	Неспецифический вагинит
1947	S. Henriksen	Описал новые бактерии <i>Haemophilus diplobacillus vaginalis</i> при вагините, протекающем аналогично гонорее	Неспецифический бактериальный вагинит
1955	C. Dukes	Впервые описал клиническую значимость существования вагинитов, обусловленных <i>Haemophilus diplobacillus vaginalis</i>	Гемофильный вагинит (<i>Haemophilus vaginalis vaginitis</i>)
1963	K. Zimmerman G. Turner	Переименовали <i>Haemophilus vaginalis</i> в <i>Corinebacterium vaginalis</i>	«Коринебактериальный» вагинит (<i>Corynebacterium vaginale vaginitis</i>)
1980	J. Greenwood M. Pickett	Установили, что <i>Gardnerella vaginalis</i> не относится к роду коринебактерий, в результате чего был установлен новый род <i>Gardnerella</i> , который включает в себя микроорганизмы, ассоциированные с гемофильным вагинитом.	Гарднереллезный вагинит (<i>Gardnerella vaginalis vaginitis</i>) или гарднереллез
1982	P. Totten	Выдвинул гипотезу, что гарднереллезный вагинит не является собственно вагинитом, т.е. при этой патологии отсутствуют типичные признаки воспаления.	<i>Gardnerella vaginalis vaginitis=vaginosis</i>

Годы	Автор	Вклад автора	Номенклатура
1982	P.Pilot	Предположил, что речь идет о самостоятельном синдроме, отличающемся от неспецифического вагинита	Неспецифический вагиноз
1982	A.Blackwell, D. Barlow	Выделили у больных с патологическими выделениями значительно больше облигатных и факультативных анаэробов, чем микроаэрофилов и аэробных микроорганизмов.	Анаэробный вагиноз
1983	C.A. Spiegel	Пытаясь установить терминологическую ясность, предложил новый термин	Бактериальный вагиноз
1984	R. Amsel	Охарактеризовал симптомы для диф. диагностики вагинальных инфекций, выделил критерии бактериального вагиноза	Критерии БВ
1994	P.A. Mardh	Отметил, что бактериальный вагиноз тождественен ранее называемому <i>Haemophilus vaginalis vaginitis</i> , и предложил название	Вагинальный бактериоз
1994	B. Horowitz	Сделали вывод о том, что длинные лактобациллы ассоциируются с циклическим вагинозом.	Вагинальный лактобациллез
2002	G.G. Donders	Сделал предположение о том, что вагинит, обусловленный аэробными бактериями, отличается от бактериального вагиноза и может быть претендентом на самостоятельное заболевание	Аэробный вагинит

Это демонстрирует обилие номенклатурных названий одного заболевания (бактериального вагиноза) на этапах его изучения. Изначально J. Greenwood и M. Pickett (1980), предполагали, что этиопатологический процесс обусловлен только *Gardnerella vaginalis*, и в последствии было предложено называть его гарднереллезом. Уже в 1983 году, оказалось, что это полиэтиологическое заболевание, характеризующееся многообразием преимущественно анаэробной микрофлоры, поэтому С. А. Spiegel, было предложено новое название неспецифического вагинита – бактериальный вагиноз (БВ). Многие авторы отмечают, что среди микроорганизмов, часто сопутствующих БВ, встречаются потенциально патогенные анаэробы: *Bacteroides* (*B. bivius*, *B. melaninogenicus*, *B. disiens*), *Peptococci*, *Prevotella* (*P. bivia*, *P. disiens*) и *Mobiluncus* (*M. curtisii* и *M. mulieris*) [Падейская Е. Н., 2000; Phelfer T. A. et al., 1978; Chen R. C. S. et al., 1979, Pybus V., 1998; Sturm P. D.J.et.al., 2001]. Также опубликовано много работ о том, что *Mobiluncus* сопровождает БВ в 77 % случаев от всех культур, и только в 6 % встречается при нормальной влагалищной флоре [Плютто А. М., 1997; Spiegel С. А., 1991; Sturm А. W. et al., 2001].

И по сей день, идут дискуссии об этиологии вагинитов, одни авторы склонны трактовать БВ как неспецифический воспалительный процесс, ставя знак равенства между заболеванием и неспецифическим вагинитом [Назарова Е. К., 1997; Munos Btlido J. L.et.al., 1992; Gupta В. К. et. al., 1998], другие исследователи считают БВ дисбиозом влагалища – совершенно самостоятельной нозологической формой [Рютгерс Х., 2002]. Таким образом, до сих пор, под названием неспецифического вагинита представлена сборная группа заболеваний, этиологическая структура и патофизиологические механизмы развития которой остаются неясными [Бондарев Н. Э. 1996; Саидова Р. А., 2003; Horvath A. et al., 1989; Hudson M. M. et al., 1997]. Отсюда частая неэффективность лечения, рецидивы заболевания, склонность к хроническому течению и возможность серьезных репродуктивных осложнений [Кира Е. Ф., 2001; Honig E. et al., 1999; Yamamoto T. et al., 1999;]. Совершенно очевидно, что подобное положение далеко не лучшим образом сказывается на практической деятельности врачей.

В последние годы, актуальность изучения роли микроорганизмов в возникновении патологических инфекционных процессов во влагалище не теряет своей значимости, и обусловлена их широкой распространенностью и разнообразием этиологической структуры [Михайлов А. В., 2000; Серов В. Н., Шаповаленко С. А., 2003; Evans B. A. et al., 1998].

Сегодня, особый интерес для изучения представляют инфекции влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами. Появляются данные о значении в развитии вагинальных инфекций полимикробных ассоциаций с различной степенью этиологической значимости ассоциантов [Анكيرская А. С., 2001], в том числе рассматривается роль УПМ при инфекционных заболеваниях нижних отделов женских половых путей. Таким образом, при инфекции во влагалище, которую можно, расценивать как состояние вагинального дисбиоза, происходит замещение нормальной микрофлоры, сопровождающееся колонизацией влагалища различными видами УПМ [Савичева А. М. и др., 1996; Савицкая К. И. и др., 2003].

1.2. Влагалище как совокупная микрэкосистема.

Анатомически половой тракт женщины подразделяется на наружные и внутренние половые органы. В свою очередь, внутренние половые органы, разделяются шейкой матки на нижний и верхний отделы. Компетенцию венерологов составляют инфекционные процессы, возникающие на уровне вульвы и влагалища до эктоцервикса, т.к. эти структуры являются входными воротами ИППП. А основная задача венеролога состоит в предупреждении распространения инфекции, т.е. развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Локальное развитие инфекционного процесса в нижних отделах генитального тракта, во многом, обусловлено структурно-физиологическими особенностями *vagina*, ограниченной дистально шейкой матки и каудально девственной плевой. Таким образом, влагалище, составляет изолированную структу-

ру, способную к выработке своей собственной экосистемы [Уварова Е.В. и др., 2003]. Однако специфика этого комплекса легко меняется из-за сообщения с внешней средой и за счёт его близости к двум другим органам - прямой кишке и мочевому пузырю, чьи экосистемы могут влиять на естественную влагалищную среду [Митюшкина Т. А., 2003; Rabe L. K. et al., 2001]. Нельзя не оценить роль особых свойств слизистой влагалища, в формировании патологического процесса, которые обуславливают сохранение его собственной экосистемы [Соловьева И. В., 1987; Rein M. F. et al., 1996; Howe L. et al., 1999].

Сразу же после того как Левенгук изобрел свой микроскоп, он обнаружил, что здоровый человек является хозяином стабильной популяции микроорганизмов [Krohn M. A. et al., 2001]. Важную роль в предупреждении генитальных инфекционных процессов играет так называемая «туземная» микрофлора влагалища, представленная главным образом, лактобактериями, которые метаболизируют гликоген в молочную кислоту и тем самым препятствуют росту большинства патогенных микроорганизмов [Ленцер А. А., Ленцер Х. П., 1996]. Сегодня хорошо известно, что характер микрофлоры существенен для здоровья человека. А взаимодействие нормальной флоры с патогенными представителями играет важную роль при определенных заболеваниях, в том числе инфекциях нижнего генитального тракта [Брагина Л. Е. и др., 1996].

Нормальная микрофлора влагалища.

Классическое сообщение о микробной флоре влагалища было опубликовано в 1895 году А. Додерлейном, который обнаружил при микроскопии мазков из влагалища здоровых женщин - Грамположительные палочки, называемые в настоящее время лактобактериями. Они превалировали среди влагалищной микрофлоры и рассматривались как признак здоровья эпителия влагалища. По мере того, как развивалась таксономия микроорганизмов и становились доступными бактериологические среды, накапливалось все больше сведений о со-

стае микрофлоры влагалища в норме и при патологии [Rosenstein I. J. et al., 1996].

Ранее считалось, что наличие лактобактерий как-то связано с низкими значениями pH во влагалище. Вскоре появилось общепринятое заключение о существовании во влагалище определенных условий, способствующих росту лактобактерий, в результате чего pH среды снижается в кислую сторону. По данным разных авторов [Эбель А., 1998; Кисина В. И., 2000; Кира Е. Ф., 2001] его величина колеблется от 3,7 до 4,5, препятствуя размножению патогенных микроорганизмов. Изменение величины pH может служить маркерным признаком вульвовагинальной патологии [Sagawa T. et al., 1995; Thinkhamrop J. et al., 1999].

Сегодня, доподлинно известно, что естественная влагалищная среда содержит свою собственную устойчивую микрофлору, которая изменяется относительно возраста женщины, физиологического состояния организма и уровня влагалищной кислотности [Анкирская А. С., 1999; Caillouette J. C. et al., 1997; Chimura T. et al., 1997; Delaney M. L. et al., 2001]. Анаэробы, вида *Bacteroides fragilis*, *Peptococci*, *Lactobacilli*, *Fusobacterium*, или *Mycoplasma hominis*, могут присутствовать до наступления *menarche*, и позже, у женщин репродуктивного возраста, в синергизме с аэротолерантными (*Gardnerella vaginalis*, *Diphtheroides*, *Corynebacterium*) и факультативно-аэробными *Staphylococcus epidermidis*, α -*haemolytic* и *non-haemolytic streptococci*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*) [Вихляева Е. М., 1991; Biswas M., 1993]. Перечисленные микроорганизмы, кроме *Lactobacillus spp.*, можно считать транзиторными представителями влагалища. Среди них, чаще всего удается выделять коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*, который обычно присутствует в умеренном количестве (10^4 КОЕ/мл) [Debbia E. A., Campora U., Massaro S., Boldrini E., Schito G. C., 1996]. Представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococci*, *Staphylococci* различных серогрупп и *Corynebacterium*, *Gardnerella vaginalis* могут присутствовать в вагинальном биотопе в низком количественном титре (менее 10^5 КОЕ/мл), но

при этом не являются обязательными обитателями [Прилепская В. Н. и др., 2002].

Такой микроорганизм как *Escherichia coli*, наиболее часто выделяется из отделяемого влагалища в препубертатном периоде [Богданова Е. А., 1999]. Эта грамотрицательная бактерия обнаруживается в нижних отделах генитального тракта и у женщин в менопаузе [Larsen B., 1980].

Итак, нормальная микрофлора нижних отделов женских половых путей (влагалища), включает сапрофитные («безвредные») и условно-патогенные аэробные и анаэробные микроорганизмы, которые находятся в динамическом равновесии друг с другом. Видовой состав флоры женских гениталий относительно постоянен (см. табл. 2).

Таблица 2

Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища
(Краснопольский В. И. и др., 1997, Анкирская А. С., 2000)

Микроорганизмы	Частота встречаемости	Общее количество (КОЕ/мл)
Основные: <i>факультативные</i> Лактобациллы	более 90 % 90-95 %	 10^5-10^7
Дополнительные: <i>аэробная микрофлора:</i> Эпидермальный стафилококк Бифидобактерии Уреаплазма Кишечная палочка Стафилококки и стрептококки	до 10 % 36,6 % 50 % у 70 % - -	 до 10^7 до 10^7 до 10^3 до 10^3 до 10^3
<i>микроаэрофилы:</i> Гарднерелла	40-50 %	до 10^3
<i>анаэробная микрофлора:</i> Бактероиды Пептострептококки Клостридии	- - - -	ед. колонии ед. колонии ед. колонии

Определенные различия микрофлоры влагалища могут быть связаны с разными периодами жизни женщины, беременностью, менструальным циклом.

Кроме того, некоторые выявляемые отличия в видовом составе микрофлоры влагалища, в соответствии с данными других исследователей [Mahadani J. W. et al., 1998], могут быть обусловлены методическими особенностями проводимых исследований (отсутствием стандартных унифицированных методик идентификации возбудителя; модификации и классификации микроорганизмов и др.).

Факторы естественной микробной резистентности влагалища.

На любое изменение в вагинальной среде, поддерживаемой влагалищным эпителием, влияет плотность и состав микробной флоры [Mardh P. A., 1991]. Обычно эндогенная (*Lactobacillus spp.*) бактериальная флора влагалища ограничивает возможность размножения экзогенных болезнетворных организмов, но иногда их колонизирующая способность, может стать одной из причин возникновения воспалительного процесса в нижнем генитальном тракте. А когда количество колоний образующих единиц патогенных микроорганизмов в миллилитре вагинального отделяемого (КОЕ/мл) превысит критическое (более 10^3 КОЕ/мл), тогда, в создавшихся условиях, возможен пусковой момент в инициации инфекционного процесса во влагалище, что не отрицают и многие другие исследователи [Анكيرская А. С., 2001; Eschenbach D. A., 1982].

Еще А. И. Замшин в конце XIX столетия сформулировал концепцию о “самоочищении” влагалища, подразумевая, что после менструации происходит самостоятельное восстановление микрофлоры. На тот период, этот процесс имел лишь описательный характер, без научного обоснования. Сегодня, когда медицинская наука обогатилась достижениями в области иммунологии, биохимии, эндокринологии и т.п., многое стало понятным. Имеющиеся научные знания, позволяют сформулировать гипотезу о локальном постоянстве влагалищной среды. Это обеспечивается за счет: эстроген-гестагенового баланса; местных факторов иммунной защиты; преобладания в микрофлоре влагалища анаэробных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus* и др.), в высоком количественном титре (более 10^{5-7} КОЕ/мл) [Кира Е. Ф., 1987; Савельева М. Г. и др.,

1998; Olmsted S. S. et al., 2001]. Преобладание в микрофлоре лактобактерий, с одной стороны, определяет биохимический состав вагинальной жидкости, а с другой, их жизнедеятельность обусловлена функциональной активностью эпителия влагалища. По мнению Осипова Г. А. (1995) и Кира Е. Ф. (2001) метаболическая активность анаэробных *Lactobacillus acidophilus*, способна обеспечивать высокую концентрацию молочной кислоты за счет физиологического процесса гомоферментного брожения, тем самым, сдерживать рН вагинального содержимого на уровне 3,7-4,5. Метаболизм же аэробных *Lactobacillus gasseri* обеспечивает высокое содержание H_2O_2 , что инициирует процессы перекисидации макромолекул, в том числе липопротеидов, входящих в состав клеточных мембран микроорганизмов [Fridovich I., 1983]. Можно заключить, что лактобациллы обеспечивают антагонистическую функцию против чужеродных бактерий, на что указывает Е. G. Friedrich (1991). Присутствие штаммов *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus gasseri* в вагинальном биотопе рассматривается A. Rossen-Goffering et al. (1996) как фактор стабильности микрофлоры влагалища.

Особое место среди факторов резистентности, занимают иммунологические аспекты защиты от инфекций [Марцишевская Р. Л. и др., 1990]. Зарубежные авторы [Sturm-Ramirez K.; Gaye-Diallo A.; Eisen G.; et al., 2000] описывают значимые нарушения неспецифической резистентности влагалища при дисбиозах. В частности при бактериальном вагинозе обнаружен высокий уровень фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β , что может даже повышать чувствительность к вирусу иммунодефицита человека [Mattsby Baltzer I. et al., 1998; Donders G. G. G. et al., 2001].

Н. М. Герасимовой (1997) изучались особенности общего иммунитета у пациенток с хронической генитальной инфекцией. Было выявлено, что развитие патологического процесса в гениталиях женщин, происходит на фоне угнетения неспецифических систем защиты (нормальной микрофлоры, фагоцитарной, комплементарной, антилизоцимной, антиоксидантной) [Бухарин О. В., 1999], а также гуморальных систем, что способствует долговременной персистенции возбудителя и формированию осложнений [Mikamo H. et al., 1999].

Актуальным звеном в изучении общего иммунитета является местный, который формируется внутри исследуемого органа половой сферы женщины [Barousse M. et al., 2001]. Установлено присутствие иммуноглобулинов А, М, G и sIgA во влагалищном секрете [Медведев Б. И. и др., 1989; Долгушин И. И., Телешева Л. Ф. и др., 2000; Прохоров В. Н. и др., 2001; Kutter W. H. et al., 1994;]. Значительная часть иммуноглобулинов влагалищной жидкости (ВЖ) попадает в половые пути из кровеносной системы (до 55 % IgA во ВЖ) [Долгушина В. Ф. и др., 2000; Нестеров И. М. и соавт., 2001; Thapar M. A. et al., 1990]. Остальные 45 % секретируется собственными иммунокомпетентными (плазматическими) клетками, располагающимися в субэпителиальном слое влагалища [Vignall M. et al., 1995].

J. R. Schwebke et al. (1996) было показано, что антитела служат прямым препятствием прикреплению бактерий к клеточной стенке. А также они могут активировать компоненты комплемента и фагоцитоз на местном уровне [Schwebke J. R. et al., 2002].

Известно, что клеточный иммунитет цервико-вагинального секрета представлен лимфоцитами и клетками макрофагально-фагоцитарного ряда. J. A. Hill и D. J. Anderson еще в 1992 году заметили, что при низких значениях рН отмечается угнетение пролиферативной функции лимфоцитов, однако фагоцитарная активность моноцитов не претерпевает существенных изменений.

Таким образом, согласно данным литературы, следует, что вагинальная жидкость может рассматриваться как локальная, интегральная, биологическая среда, в которой представлены все звенья общего гомеостаза. По её состоянию при том или ином патологическом процессе, можно судить о функциональной активности факторов резистентности против внедрившегося патогена [Zunin A. et al., 1981; Cauci S. et al., 1998; Wennerholm U. B. et al., 1998].

Исходя из анализа литературы, в настоящее время является актуальным изучение факторов резистентности слизистой влагалища, которые способны приводить к персистенции инфекций. Особенно важно изучение вагинального секрета (ВС), как биологического субстрата отделяемого из половых путей.

1.3. Участие условно-патогенных микроорганизмов в развитии неспецифических инфекционных заболеваний нижних отделов половых органов у женщин.

При смещении рН в щелочную сторону происходит повышение активности амилазы, что приводит к избыточному гидролизу гликогена на начальном этапе, а затем его дефициту. Создавшиеся условия в вагинальной среде, приводят к истощению количества *Lactobacillus acidophylus* и, вероятно, происходит замещение свободной экологической ниши другими видами микроорганизмов, в т.ч. УПМ.

Ряд исследователей считают, что УПМ не могут являться основным причинным фактором развития инфекции во влагалище, т.к. обнаруживаются и в отсутствие клинических признаков заболевания (в норме) [Faro S., 1996; Sobel J. D., 1999; Giraldo P. et al., 1999].

Однако, А. С. Анкирская (2001), считает такое суждение неверным, ибо оно основывается на поверхностном взгляде. Учитывая, что микроорганизмы отнесены к категории условно-патогенных, по самому определению, говорит о том, что при определённых условиях они способны представлять угрозу здоровью женщины. На сегодня, деление микроорганизмов на безусловно и условно-патогенные не имеет четких, установленных критериев [Савичева А. М., Башмакова М. А., Новиков Л. Н., Шипицина Е. В., Тараскина А. Е., 1998]. А общая патогенность микроорганизма зависит от многих факторов.

На сегодня нет четких критериев для определения этиологических моментов характеризующих норму или патологию при обнаружении условно-патогенных видов бактерий в половых путях. Главной прогностической ценностью в этом отношении обладает отрицательный результат лабораторного исследования или содержание микроорганизма не более 10^3 КОЕ/мл. Полное отсутствие микроорганизма во влагалище, выводит его из «круга подозреваемых» на патогенность.

Поэтому, присутствие условно-патогенных микроорганизмов мы рассмотрим на примере "безобидных" *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* [Сидоренко С. В., 2004]. Данные многих исследователей, подтверждают тот факт, что просто обнаружение УПМ (без определения титра, факторов патогенности и т.п.) в вагинальном отделяемом пациенток с хроническими выделениями из влагалища, утяжеляет основной процесс ИППП, может провоцировать развитие ВЗОМТ [Кисина В. И. и соавт., 2002; Sweet R. L., 1995; Peipert J. F., Montagno A., 1997; Sweet R. L., 2000;].

Donders G. G. G. (2002) высказывает предположение о вероятной способности аэробного воспаления во влагалище, в большей степени, чем анаэробного (бактериальный вагиноз), приводить к осложнениям беременности (к восходящему хориоамниониту, преждевременному разрыву плодных оболочек). Таким образом, факт обнаружения микроорганизма во влагалище представляет информацию для исследователя, а тем более для практического врача. Другое дело, что последний должен, хотя бы ориентировочно, представлять уровень взаимосвязи (степень корреляции) между фактом обнаружения микроорганизма и предполагаемыми последствиями его персистенции (в частности, риска возникновения её клинических проявлений) [Keane F. E. et al., 1997; Tchoudomirova K. et al., 2001; Pierce A. et al., 2001; Morris M. C. et al., 2001]. Для определённых ситуаций (например, планируемая беременность и др.) обнаружение условно-патогенных микроорганизмов может быть показанием для превентивного лечения [Калинина С. К., Тиктинский О. Л, Михайличенко В. В., 1997; Brocklehurst P. et al., 2000; Lin F. Y. et al., 2001].

Данные о высеваемости УПМ из половых путей женщин, переменны. Это может быть обусловлено различными группами обследуемых женщин, применением нестандартных методов диагностики, неоднозначным трактованием заболевания, игнорированием социальных и демографических факторов [Colli E. et al., 1997; Eschenbach D. A. et al., 2001; Eslick G. D., 2002], а также не учитывается возможность развития ВЗОМТ [Sweet R. L., 2000].

Современные обзоры литературы демонстрируют широкие вариации по видовой и количественной обсемененности полового тракта женщин, основными, наиболее часто встречаемыми, видами УПМ (см. табл. 3).

В исследованиях А. Khristov и соавт. (1990), А. Kasgrowicz и соавт. (1993), А. З. Смоленской и соавт. (1995), Е. Ф. Кира и соавт. (2001) показано, что у пациенток с хроническими выделениями из половых путей при неспецифических инфекциях в микрофлоре встречаются микроорганизмы, как аэробные, так и анаэробные.

Следует отметить, что в последние годы в публикуемых работах посвященных вагинальным инфекциям, отмечается видимое преобладание в микрофлоре влагалища бактерий с аэробным катаболизмом над анаэробным, в среднем это соотношение выглядит 5:1. Этот факт указывает на то, что аэробные микроорганизмы способны быть инициатором инфекционного процесса.

Таблица 3

Содержание микроорганизмов (%), выделяемых из разных отделов полового тракта женщин с выделениями из влагалища: при неспецифических инфекциях влагалища (I), при ВЗОМТ(II), при вагинитах у беременных (III), с урологической патологией (IV), при бактериальном вагинозе (V) по данным литературы

	Локализация	Виды микроорганизмов								автор, год публикации
		Факультативно-аэробные				Микроаэрофильные и факультативно-анаэробные				
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus group B</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Peptococcus spp.</i>	<i>Propionibacterium melanogenica</i>	
норма	Vagina	6,5		2,0		13,8				Acikgoz Z.C., Turkish, 2002
I	Vagina	67,0								Khristov A., Bulgarian, 1990
	Vagina	27,0	18,0			28,0	15,5			Kasprowicz A., Polish, 1993
	Vagina	67,2								Смоленская А.З., 1995
	Vagina	45,7	25,7	25,7	28,6	11,4	11,4	8,6	11,3	Кира Е.Ф., СПб, 2001
	Vagina	8,0	25,0							Kurowski K., USA, 2002
	Uretra+Cervix+Vagina	26,3	47,4		34,2	23,7	57,9	15,8	39,5	Кисина В.И., Москва, 2002
	Аспират полости матки	5,3	47,4		10,5	-	47,4	21,1	21,1	Кисина В.И., Москва, 2002
II	Аспират полости матки при хроническом эндометрите			15,7						Корсак В.С., СПб, 1997
	Uretra+Cervix+Vagina	2,0	18,0		14,0	18,0	14,0	10,0	6,0	Кисина В.И., Москва, 2002
	Аспират из тубоовариального абсцесса	2,0	-		2,0	14,0	25,0	2,0	4,0	Кисина В.И., Москва, 2002
III	Uretra+Cervix+Vagina		26,0	27,0						Schugk J., Finland, 1997
	Vagina			12,6	31,6					Moyo SR., Zimbabwe, 2001
	Rectum			6,3						

Окончание таблицы 3

	Локализация	Виды микроорганизмов							автор, год публикации	
		Факультативно-аэробные				Микроаэрофильные и факультативно-анаэробные				
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus group B</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Peptococcus spp.</i>		<i>Propionibacterium melanogenica</i>
	Vagina	86								Cuzik D., 2001
	Vagina			27,2						Bland M.L., USA, 2001
	Vagina	27,1		19,5						Spaetgens R., Canada, 2002
	Vagina	52,0								Watt S., France, 2003
	Rectum	17,0								
IV	Vagina	74,6					25,4			Есеев А.А., Москва, 2003
V	Аспират из полостей органов малого таза	41,7					76,9			Цвелев Ю.В., СПб, 1995
	Vagina					41,2				Kasprovicz A., Polish, 1993

Среди аэробов, которые способны быть причинным агентом заболеваний во влагалище, обособленно чаще встречаются *Escherichia coli* (8,0 – 45,0 %), *Enterococcus faecalis* (18,0 - 47,4 %), *Streptococcus group B* (25,0 %). Эти условно-патогенные микроорганизмы могут вызывать инфекцию самостоятельно, или в сообществе микроорганизмов. Тогда, значительно возрастает риск возникновения аэробного воспалительного процесса в нижнем генитальном тракте [Герасимова Н. М. и соавт., 2004]. По данным А. З. Смоленской и соавт. (1995), в гинекологических клиниках, частота встречаемости «аэробных» ассоциантов регистрируется у 67,2 % посетительниц с неспецифической инфекцией нижних отделов генитального тракта, а у беременных, в исследованиях D. Suzik и соавт. (2001) до 86,0 % случаев. Уже сегодня, Е. Ф. Кира и соавт. (2001) признают приоритетную роль УПМ, в развитии неспецифических вагинитов. Высокая встречаемость УПМ при инфекциях влагалища, в последнее время, заставила и дерматовенерологов обратить внимание на эту проблему. Так по данным микробиологической лаборатории УрНИИДВиИ за 2002 год, аэробные микроорганизмы были выделены чуть чаще (28,0 %), чем анаэробные. (27,0 %) из влагалища у женщин (более 1000 человек) [Герасимова Н. М. и др., 2003].

К сожалению, эти данные, не учитывают особенностей клинико-anamnestических характеристик течения вагинитов. Не исключено, что возможность количественного преобладания аэробов над анаэробами во влагалище, значительно бы возросла при инфекционных вульвовагинитах.

Имеется работа Е. Ю. Канищевой (2003), где описано, что присутствие аэробных микроорганизмов при ИППП рассматривается как фактор тяжести клинических проявлений воспалительного процесса в органах репродуктивной системы женщины. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* выделяли из нижних отделов половых путей женщин в 2,0 %, 14,0 % и 18,0 %, соответственно, и одновременно из нижних и верхних отделов в 2,0 % случаев.

В. С. Корсак и соавт. (1997) выделял у пациенток с хроническими эндометритами *Streptococcus group B* в 15,7 % случаев.

Таким образом, все вышеперечисленное не только указывает на этиологическую принадлежность «аэробов» в развитии воспалительных процессов гениталий женщины, но и доказывает оцениваемую роль в усугублении тяжести воспалительного процесса при восходящей инфекции.

А. А. Евсеев и соавт. (2003) указывает на возросшую, в последнее время, роль аэробных микроорганизмов над анаэробными (74,6 % против 25,4 %) в развитии уропатологии у женщин репродуктивного периода. Из этого следует, что аэробные бактерии постепенно захватывают доступные «свободные» экологические ниши урогенитального тракта.

Однако, при хорошо известном заболевании влагалища БВ, рассматриваемом раньше, как неспецифический вагинит, исследователи Ю. В. Цвелев и соавт. (1995), показывают наоборот, первостепенную роль анаэробных микроорганизмов над аэробными (76,9 % против 41,7 %).

А. Kasprowicz и соавт. (1993), определяют *Gardnerella vaginalis* в 41,2 % случаев главную роль в этиологии БВ.

Другие ученые, по разным данным считают, что *Gardnerella vaginalis* может быть причиной БВ от 20,0 % до 90,0 % случаев [Цвелев Ю. В. и соавт., 1987; Кира Е. Ф., 2001].

Согласно вышеописанному, можно заключить, что *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus group B*, *Staphylococcus aureus*, как представители УПМ, участвуют в формировании нарушений микробного сообщества уретры, шейки матки, полости матки, маточных труб и яичников, но не всегда являются причиной воспалительных явлений в перечисленных отделах женских гениталий.

А каким же образом происходит инфицирование УПМ?

По данным литературы, существует две гипотезы о проникновении факультативно-аэробных бактерий на слизистую гениталий. Украинские ученые не отвергают возможность эндогенного инфицирования урогенитального тракта лимфогенным путем. Патогенные бактерии, распространяясь по лимфокровеносной системе из первично-хронических очагов персистенции, проника-

ют в половые органы и формируют вторичные очаги инфекции [Гриценко В. А., Шухман М. Г., 2000]. В России ещё с 80-х годов прошлого столетия, существует мнение об экзогенном инфицировании слизистой влагалища при прямом контакте с патогеном. А. Е. Соловьев (1980) и О. Л. Тиктинский (1990) считают, что мужчины являются носителями условно-патогенной бактериальной флоры, в частности кишечной палочки и энтерококков. А по данным С. Эдварца (1997) частота носительства стрептококка группы В для гетеросексуалов составляет до 16,6 %.

Резюмируя, следует заметить, что вероятность развития персистенции УПМ, возрастает при одновременном воздействии вышеописанных факторов. В то же время, следует отметить, что, несмотря на патогенетическую важность факторов риска, ключевая роль в развитии патологии, принадлежит непосредственному этиологическому агенту, патогенному микроорганизму (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus group B*, *Staphylococcus aureus*), который обуславливает инициацию инфекционно-воспалительного процесса в половых путях женщины.

Бельгийские исследователи, G. G. G. Donders и соавт. на протяжении 2000-2002 гг. описали случаи, вагинита, обусловленного «аэробными» микроорганизмами, главным образом *Streptococci group B*, *Escherichia coli*, *Staphylococci aureus* и *Trichomonas vaginalis*. Они отмечают, что его характеристики отличаются от таковых при бактериальном вагинозе. И утверждают важность изучения данной проблемы, так как теоретически «аэробные» микроорганизмы могут быть лучшими кандидатами, в качестве причин осложнений беременности (возникновение хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек, и как следствие преждевременных родов), чем этиологические агенты при бактериальном вагинозе. G. G. G. Donders (2002) предложено называть инфекцию нижних отделов половых путей у женщин и обусловленную аэробной флорой, локализованную на уровне влагалища – АЭРОБНЫМ ВАГИНИТОМ.

1.4. **Общепринятые методы диагностики и коррекции инфекций влагалища**

При отсутствии чувствительных и специфических диагностических тестов, являющихся одновременно доступными по цене и практически выполнимыми [Rosenstein I. J. et al., 1996], основой для диагностики ИППП в некоторых странах является синдромный (синдромальный) подход. При всех его преимуществах, его невозможно применить у бессимптомных пациентов. Также невозможно его применение у женщин с ИППП, не сопровождающимися изъязвлениями. Применение дополнительных лекарственных препаратов увеличивает затраты пациентов на лечение, в которых они не нуждаются [Korenromp E. L., Bakker R., De Vlas S. J., Habbema J. D. F., 2001; Harlow B. L. et al., 2001].

На практике существуют определенные проблемы в диагностике и лечении неспецифических вульвовагинитов (ВВ) [Дмитриев Г. А. и др., 1999; Бойцов А. Г. и др., 2000; Battaglia F. et al., 1998]. За рубежом, врач часто не осматривает пациентку (лечение по телефону) или осматривает ее не слишком внимательно, не обращая особого внимания на исследование влажного препарата [Haefner H. K., 1999; Warren D., Klein R. S., Sobel J. et al., 2001]. А в большинстве практических медицинских учреждений России, диагностика вульвовагинитов основывается лишь на обнаружении «ключевых клеток» при микроскопии, при этом забывают про аминотест и рН-метрию вагинального секрета. Это приводит к гипердиагностике бактериального вагиноза и, следовательно, неадекватному лечению [Муравьева В. В., 1997; Никонов А. П., Асцатурова О. Р., 2002].

В настоящее время врачи дерматовенерологи и акушеры–гинекологи имеют в своем арсенале широкий спектр различных методов, а тем более препаратов для лечения, инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов у женщин [Серов В. Н., Шаповаленко С. А., 2003; Zlatkov V. et al., 1998; Raavonen J. et al., 2000;]. Назначаемая терапия этим больным, является чрезвы-

чайно важным и ответственным моментом не только потому, что пациентки годами страдают выделениями из влагалища, не находя соответствующей помощи, но ещё и в целях профилактики рецидивов заболевания [Саидова Р. А., 2002]. Основная задача терапии вагинальных инфекций на сегодняшний момент, заключается в уменьшении симптомов заболевания и ликвидации очага инфекции в организме.

Подходы к лечению неспецифических вагинитов среди врачей существенно отличаются, так как существуют разные точки зрения на его этиологию и патогенез [Achilles S. L., Shete P. B., Moench T. R. et al., 2001].

На данном этапе развития медицинской науки, основными антибактериальными препаратами для лечения вагинитов, являются антибиотики различных поколений и препараты группы 5-нитроимидазола [Кубанова А. А. и соавт., 1996; Муравьева В. В. и соавт., 1996; Кисина В. И. и соавт., 2003].

Следует отметить, что многие клиницисты сегодня отдают предпочтение только влагалищному пути введения лекарственных препаратов [Stafford M. K. et al., 1998], который по их мнению не уступает по эффективности оральной терапии. Действительно, интравагинальное введение лекарственного вещества иногда, является более предпочтительным, поскольку, препараты локального действия имеют высокую концентрацию действующего вещества и вводятся непосредственно в очаг [Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., 1996], при этом вероятность развития побочных реакций обычно меньше [Баткаев Э. А. и соавт., 2000; Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р., 2002; Кисина В. И. и соавт., 2002; Шимановский Н. Л., 2003]. Вместе с тем, при вышперечисленных методах лечения встречается большое количество рецидивов, возникающих в различные сроки после лечения [Hay P. E., 1998; Meadowcroft A. M. et al., 1998; McCormack W. M. et al., 2001].

Н. М. Герасимова и соавт. (2004) указывает, что воспалительный процесс во влагалище, обусловленный условно-патогенными видами бактерий оказывается более устойчивым к проводимой традиционной терапии, и при этом инфекции чаще рецидивируют.

Возможно, это связано с тем, что не все препараты одинаково воздействуют на этиопатогенные виды микроорганизмов:

Во-первых, условно-патогенная аэробная микрофлора в настоящее время характеризуется устойчивостью к основным, применяемым в венерологической и акушерско-гинекологической практике, группам антибиотиков [Honig E. et al., 1999], а к препаратам 5-нитроимидазола, аэробные бактерии практически не чувствительны [Липова Е. В., 1996], что достаточно часто может обуславливать развитие рецидивов.

Во-вторых, пока не разработана четкая тактика ведения и лечения больных при постановке диагноза аэробный вагинит, а также их половых партнеров [Finer L. V. et al., 1999]. А частое эмпирическое применение препаратов группы метронидазола, особенно в гинекологической практике, приводит к селекции аэробной флоры и преобладанию её в биоценозе влагалища [Lossick J. G., Muller M., Gorgell T. E., 1996].

С целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища, некоторые авторы, после назначения длительных (повторных) курсов антибиотикотерапии считают целесообразным назначение бифидо- и лактосодержащих препаратов – пробиотиков (эубиотиков) [Гуртовой Б. Л., Кулаков В. И., Воропаева С. Д., 1996; Минкина Г. М., Манухин И. Б., 1996; McLean N. W. et al., 2000]. В нашей стране известны такие лечебные препараты, как бифидумбактерин, бифилонг, бифилин, бифивит, лиобифидус, лактобактерин, ацидофилус, ацилакт, а также комплексные, в частности "Линекс", состоящий из *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilini*, *Enterococcus spp.* и др., которые способствуют повышению резистентности влагалища к патогенам, уменьшают число рецидивов и повышают защитные свойства влагалищной среды [Прилепская В. Н., 2000]. Данные клинических наблюдений В. И. Кисиной и соавт. (2002) свидетельствуют о положительном воздействии пробиотиков (эубиотиков) на состав нормальной микрофлоры влагалища при их назначении различным группам больных женщин. Однако эффект такой терапии кратковременный и бывают рецидивы.

Нами замечено, что на протяжении многих лет, в клинической практике врачей дерматовенерологов, акушеров-гинекологов для лечения бактериального вагиноза, трихомониаза и даже ВПЧ – инфекции, применяется вакцина Солко Триховак [Рютгерс, 1982; Мальцева Н. Н. и др., 1993; Земцов М. А., 1995; Прилепская В. Н. и др., 1998]. Препарат представляет собой лиофилизат инактивированных микроорганизмов специально отобранных штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Один флакон (разовая доза) содержит 7×10^9 инактивированных лактобацилл, 5 мг реполимеризированного желатина, 0,2 мг фенола в качестве консерванта. Механизм действия вакцины заключается в индукции выработки антител против aberrantных *лактобактерий*. Эти антитела вступают в перекрестные реакции с патогенными микроорганизмами, что в дальнейшем препятствует адгезии бактерий на клетках эпителия, активирует компоненты комплемента и фагоцитоза, чем подавляется их пролиферативная активность. Индуцированные вакцинацией Солко Триховаком антитела способны непосредственно воздействовать не только на влагалищные трихомонады, но и на другие патогенные бактерии. Эффект терапии этим препаратом заключается в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища, особенно после проводимых курсов антибактериальной терапии трихомониаза у женщин в 95 % случаев [Земцов М. А., Чеботарев В. В., 1996], а также способствует уменьшению рецидивирования патологии не только у женщин, но и у мужчин [Баткаев Э. А., 2001].

Таким образом, неспецифические вагиниты, особенно, обусловленные аэробной флорой, являются насущной медицинской проблемой у женщин, что связано со значительной заболеваемостью и ранее неизвестными осложнениями. Необходимо дальнейшее усовершенствование методов диагностики и лечения этого заболевания, о чем ранее указывали и зарубежные исследователи [Carr P. L., Felsenstein D., Friedman R. H., 1998]. Лечение же пациенток должно быть индивидуальным в каждом конкретном случае, а терапия направлена не только на устранение симптомов заболевания, но и на ликвидацию патогена.

Из этого следует, что за более чем 110 лет, прошедшие с момента описания А. Doderlein (1895) микрофлоры влагалища в норме и при патологии, в области диагностики были достигнуты огромные успехи. Количество методов для диагностики инфекций половых путей, применяющихся в настоящее время, исчисляется десятками, причем разработка новых, более чувствительных и специфичных реакций продолжается как за рубежом, так и в нашей стране [Neuton E. R. et al., 2001; Myziuk L. et al., 2003]. Однако еще существуют проблемы выбора критериев клинико-лабораторного обследования пациенток с инфекциями влагалища [Tam M. T. et al., 1998], в связи с тем, что микроорганизмы на протяжении своего существования, совершенствуют защитные механизмы от макроорганизма, проявляющиеся в возникновении новых оттенков в симптоматике и клинике заболеваний. Даже интерпретация существующих критериев, предложенных R. Amsel в 1984 году, не может дать дифференцированного однозначного ответа при уточнении диагноза всех имеющихся сегодня (даже при использовании современных методов) разновидностей микроорганизмов, способных вызвать патологический процесс во влагалище.

В современной литературе представлено достаточно сведений о возможных причинах персистенции разных видов микроорганизмов. Например, при бактериальном вагинозе подробно изучены и описаны механизмы местной резистентности, реагирующие на патоген [Taylor Robinson D., 1999]. Однако, мало информации об изменениях местных систем защиты при возникновении аэробного воспаления во влагалище, а имеющаяся в литературе информация представляется нам противоречивой.

Сегодня на этапе диспансеризации, не существует однозначных практических рекомендаций в отношении тактики ведения и лечения пациенток с неспецифическими инфекциями влагалища [Ющенко Г. Г., 2002], не учитываются особенности сексуального поведения и данных конфронтации [Кубанова А. А., Лосева О. К., 2000; Garnet G. P. et al., 2001]. Нет четкой тактики в отношении лечения полового партнера, хотя в последнее время, начинают появляться единичные публикации. Мы считаем, что тщательное обследование и правильная

диспансеризация (включая обследование [Olatunbosum O. A. et al., 1998] и лечение полового партнера) больных вагинитами, могут помочь в ранней профилактике тяжелых осложнений, и, наряду с выявлением патогена, будут оправданием экономических и психологических затрат пациента при лечении.

Согласно стратегии международной группы – изучения новых антимикробных технологий, основополагающая роль врача-исследователя, состоит в понимании условий, позволяющих УПМ вызывать инфекцию и провести для этого клиническое исследование [Aganeo B. A., Sebra J. J., Veuth J. et al., 1996]. Это приведет к разработке новых методов лечения, обеспечивающих регулирование колонизации и инфицирования условно-патогенными микроорганизмами половых путей женщин, и предупредит развитие рецидивов.

Все вышеизложенное обосновывает целесообразность продолжения исследований, направленных на дальнейшее более глубокое изучение неспецифической патологии влагалища у женщин детородного возраста, в т.ч. изучение роли «аэробных» микроорганизмов в формировании инфекций влагалища, для разработки способов дифференциальной диагностики и профилактики рецидивов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена за период 2001-2004 гг. на базе государственного учреждения Уральского научно-исследовательского института Дерматовенерологии и иммунопатологии Министерства Здравоохранения и социального развития РФ.

Исследование построено по принципу «случай-контроль», когда группа больных с различными видами дисбиотических нарушений сравнивалась с группой пациенток с нормобиозом влагалища [Власов В. В., 2001].

Основными сравниваемыми параметрами были: общий и половой анамнез, клинические проявления инфекционного процесса, микроскопические и

микробиологические особенности вагинального биотопа, показатели локального иммунитета слизистой влагалища.

2.1. Методика набора материалов для исследования

Для решения одной из поставленных задач был проведен ретроспективный анализ заболеваемости вульвовагинальной патологией среди 543 посетительниц поликлинического отделения ЛПУ венерологического профиля.

Кроме того, нами обследовано 60 мужчин, постоянных половых партнеров пациенток с аэробным вагинитом, у которых был изучен клинический материал уретры и препуция с целью выявления условно-патогенных микроорганизмов.

В собственно клинико-лабораторное исследование были включены 242 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст составил 29 ± 1 лет.

Набор пациенток производили среди лиц, направленных в УрНИИДВиИ разными специалистами (акушеры-гинекологи, урологи и др.) или посетивших поликлиническое отделение самостоятельно. Проанализированы данные анонимного опросника пациенток, где указывались особенности сексуального поведения (возраст начала половой жизни, число половых партнеров всего и на момент обследования, особенности сексуальной жизни).

Для выполнения задач использовались следующие методы исследования – сбор анамнестических данных, клинический осмотр и наблюдение в динамике, лабораторные (микробиологические, биохимические и иммунологические), а также статистические методы.

Критерии отбора пациенток в исследование

1. Женщины репродуктивного возраста (от 18-45 лет), направленные врачом или обратившиеся самостоятельно для обследования.
2. При клиническом расспросе и осмотре - наличие жалоб и/или клинических признаков, указывающих на вульвовагинальную патологию.

3. При лабораторном обследовании - нарушение микробного сообщества влагалища; обнаружение урогенитальных трихомонад при микроскопии и/или бактериологии.

Критерии исключения пациенток из исследования

1. Возраст пациенток до 18 лет и старше 45 лет,
2. Обнаружение ИППП.
3. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в стадии обострения.

2.2. Общая характеристика исследуемых групп

В собственно клинико-лабораторное исследование включено 242 пациентки. В зависимости от состава микробного пейзажа влагалища, было проведено разделение на 4 группы.

Первую группу (основную) - составили 116 женщин с аэробным дисбиозом влагалища, при неспецифическом вагините. Из них предъявляли жалобы 102, что составило 87,93 %. У остальных 14 (12,07 %) явные нарушения клинико-микробиологического сообщества были обнаружены случайно при профилактическом обследовании.

Вторую группу (дифференцированного сравнения) – составили 58 женщин с дисбиозом влагалища анаэробного характера, при бактериальном вагинозе. Из них предъявляли жалобы 49, что составило 84,48 %. У остальных 9 (15,52 %) дисбиоз выявлен случайно при профилактическом обследовании, чаще перед планированием беременности.

Третью группу (дифференцированного сравнения) - составили 32 пациентки с признаками дисбиотического состояния микроценоза влагалища смешанного типа, при урогенитальном трихомониазе. В этой группе 96,88 % предъявляли жалобы. У одной пациентки трихомонады были обнаружены случайно.

Четвертая группа (контрольная) – её составили 36 пациенток с нормобиозом влагалища, которые обратились для обследования на ИППП с целью периодического профилактического осмотра или перед планированием беременности.

На момент проведения исследования, пациентки лечения не получали.

Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 4.

Таблица 4.

Распределение пациенток с инфекциями влагалища по возрасту

Возраст	Первая (n=116)	Вторая (n=58)	Третья (n=32)	Четвертая (n=36)	Всего (n=242)	P
$\mu \pm s_x$	29 ± 1	27 ± 2	30 ± 3	30 ± 2	29 ± 1	>0,05

Примечания:

1. ($\mu \pm s_x$) - средний возраст по совокупности $\pm s_x$ - std. ошибка

2.3. Методы исследования

При включении пациентки в исследование на неё заполнялась специально разработанная карта, содержащая данные анамнеза и конfrontации, результаты клинического обследования и наблюдения в динамике, данные лабораторных тестов (микроскопии, бактериологии, ПЦР-диагностики отделяемого урогенитального тракта).

Фактические анамнестические данные для заполнения карты были получены путем интервьюирования пациентов, выкопированы из амбулаторных карт.

При сборе анамнеза и физическом исследовании также учитывалась симптоматика, характерная для вульвовагинальной патологии. Через 1 месяц после окончания лечения проводилось обязательное повторное клинико-лабораторное обследование, для которого пациентка приглашалась на прием в поликлинику УрНИИДВиИ. Динамическое наблюдение повторяло полностью последовательность осмотра и набор лабораторных тестов.

Первичное и повторные исследования проводили с 10 по 15 день менструального цикла, и половом воздержании в течение 48 часов.

Длительность наблюдения составила от 12 месяцев до полутора лет.

2.3.1. Клинические методы исследований

1. Клинический расспрос включал сбор данных анамнеза заболевания; конfrontации; характерных жалоб.
2. Гинекологическое обследование:
 - а). осмотр наружных половых органов; осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах. При этом проводилась визуальная оценка характеристик вагинальной жидкости (количества, цвета, запаха, консистенции);
 - б). бимануальное исследование проводили с целью выявления воспалительной патологии тазовых органов.
3. Определение реакции содержимого влагалища:
 - а). рН-метрию – осуществляли с помощью бумажных полосок (pHydron, США со шкалой измерения от 4,5 до 7,0 и Merck, США с соответствующим делением от 3,8 до 5,4);
 - б). аминую пробу проводили при смешивании в равных пропорциях влагалищных выделений с 10 % раствором гидроксида калия (КОН). Положительная оценка этого теста заключалась в появлении или усилении резкого неприятного запаха (гниющей рыбы).

2.3.2. Лабораторные методы исследования

1. Микроскопическое исследование отделяемого урогенитального тракта. Приготовленные мазки окрашивались по Граму с последующей микроскопией. Для оценки заключительной картины микроскопического исследования влагалищных мазков мы использовали классификацию микроскопической характеристики биоценоза влагалища предложенную Кира Е. Ф. (1995). В классифика-

ции отражены 4 типа (состояния) микроценоза влагалища (нормоценоз, промежуточный тип, дисбиоз, вагинит).

2. Определение состава микрофлоры урогенитального тракта женщин. Изучение микробиоценоза влагалища включало определение видового количественного состава микрофлоры влагалищного отделяемого. Степень микробной обсемененности определяли методом посева на питательные среды, позволяющие выявить максимально возможный спектр микроорганизмов: агар с добавлением 5 % донорской крови, агар Сабуро. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами.

3. Иммунологические методы:

Забор вагинального секрета проводили во время клинического осмотра в сухие пробирки в Эппендорф, без использования ферментных препаратов.

а). Содержание секреторного иммуноглобулина класса А в вагинальном секрете определяли количественным методом, объектом исследования было вагинальное отделяемое (вагинальный секрет). Количественное определение секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в вагинальном секрете проводили стандартизированным иммуноферментным методом. Для исследования использовали стандартный набор «sIgA – ИФА – БЕСТ – стрип» предназначенный для исследований sIgA в биологических секретах, проводимых в диагностических и научно-исследовательских лабораториях. У пациенток основной и сравнимых групп исследовались пробы (91) вагинального отделяемого. Для контрольной группы количество проб составило 42. Результаты ИФА регистрировали с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность (ОП) при длине волны 450 нм. Концентрацию sIgA в нг/мл в исследуемых образцах определяли, нанося соответствующие значения оптической плотности на калибровочный график. Концентрацию sIgA в мкг/г рассчитывали на 1 грамм белка в одном литре вагинального секрета, определяемого по биуретовой реакции.

б). Лизоцимную активность вагинального секрета исследовали путем проведения стандартного микролизисного теста (ML). Тест основан на способности антибактериального фермента муромидазы (т.е. лизоцимом, секретиреуе-

мым эпителием влагалища) вызывать задержку роста *Micrococcus lysodeiicticus*. Для этого исследования было отобрано 46 проб вагинального секрета у пациенток с патологическими выделениями из половых путей.

2.4. Методы лечения

В нашей клинике было проведено рандомизированное контролируемое испытание, простым слепым методом. Способ терапии включал в себя одновременную парентеральную (в/м) вакцинацию Солко Триховак и введение 2 % крема фуцидин [Белькова Ю. А., 2001] интравагинально, на стерильном тампоне (СТ). Подобный способ местного введения лекарственного вещества описан Г. В. Московка (2001).

Пациентки с аэробным вагинитом (66 больных) получали в течение 10 дней местное лечение фуцидином, в виде 2 % крема, а в качестве дополнения к этому лечению половине пациенток (33 чел.), в соответствии с планом простого слепого рандомизированного исследования, одновременно парентерально применяли препарат СолкоТриховак по 0,5 мл внутримышечно трехкратно с интервалом в 2 недели.

Процедура местной терапии проводилась следующим образом: влагалище обрабатывали методом эвакуации выделений со стенок влагалища больной путем механического их удаления сухим ватным либо марлевым тампоном. Затем во влагалище вводили СТ, содержащий 0,5 мл 2 % крема фуцидин. Подобную процедуру проводили 2 раза в день в течение 10 дней.

Контроль излеченности проводили через месяц после окончания вакцинотерапии, т.к. к этому времени происходит накопление антител в вагинальном секрете, обусловленное лечением.

Таким образом, специально спланированное исследование по методологии В. В. Власова (1999) позволило провести комплексный клинико-лабораторный мониторинг с изучением физиологических характеристик, микроскопического и бактериологического исследования вагинальной жидкости;

осуществить постановку иммунологических тестов (определение концентрации лизоцима, и sIgA – иммуноферментным методом); определить особенности этиологии, симптоматики, клинического течения заболевания, и понять различия механизмов антибактериальной защиты при бактериально-протозойных инфекциях влагалища, а также оценить эффективность комплексного лечения при аэробном вагините.

2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа (Гланц С., 1999), с использованием стандартного пакета компьютерных программ Statistica 6,0, Vortex 6.0, БИОСТАТ. Для количественных признаков определяли средние арифметические величины, стандартные отклонения и стандартные ошибки средних (коэффициент для расчета ошибки $k=0,1$). Для выявления статистической значимости различий использовали параметрические методы с вычислением t – критерия Стьюдента, F – критерия дисперсионного анализа. Для изучения качественных признаков использовали непараметрические критерии χ^2 , Крускала – Уолиса, Уилкоксона и др., для множественных сравнений использовали Q – критерий Данна. При исследовании связи признаков использовали коэффициенты корреляции Крамера, Пирсона, Гамма и другие.

ГЛАВА 3. МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА. РАЗЛИЧИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА

Состав микрофлоры влагалища у женщин является показателем нормы или патологии этой экологической ниши. Основные представители нормальной микрофлоры влагалища (*Lactobacillus spp.*) играют значимую роль в поддержа-

нии нормального микрoэкологического статуса и является бактериальной составляющей колонизационной резистентности [Савицкая К. И., Зур Н. В., Молочков В. А., Нестерова М. В., 2003].

3.1. Особенности микробного спектра отделяемого влагалища у женщин с урогенитальными жалобами

В клинике института за период с 1999-2003 гг. был проведен клинический мониторинг и динамическое лабораторное обследование 242 пациенток, обратившихся в поликлиническое отделение УрНИИДВиИ к венерологу с целью обследования. Основная часть пациенток (206 женщин) с признаками патологии во влагалище, была направлена гинекологом, для уточнения диагноза, а оставшаяся часть пациенток (36 женщин) обследовалась самостоятельно, перед планированием беременности.

Средний возраст пациенток составил $28,7 \pm 7,0$ лет.

Все пациентки были разделены на четыре исследуемые группы. В основу отбора пациенток в группы был положен принцип, объединяющий совокупность признаков характеризующих микробный биотоп влагалища. При этом учитывались особенности: видового состава микроорганизмов, энергетического обмена (катаболизма) бактерий; количество колониеобразующих единиц в одном миллилитре вагинального отделяемого (КОЕ/мл).

Спектр микрофлоры отделяемого половых путей (влагалища) у пациенток характеризовался разным видовым составом микроорганизмов. Основные виды бактерий были представлены резидентной флорой, в том числе условно-патогенной, некоторые виды из них, встречаются при нормобиозе. Общие данные по микрофлоре отделяемого влагалища у обследуемых пациенток приведены в табл. 5.

**Видовые особенности микробного спектра влагалища
у пациенток с выделениями из половых путей
(частота выделения из влагалища условно-патогенных микроорганизмов)**

Вид микроорганизма	Исследуемые группы, абс./ р±S _p			контроль IV (n=36)	P _t	
	I (n=116)	II (n=58)	III (n=32)		*	#
Грам (+) кокки, семейство Micrococcaceae						
<i>под Staphylococcus</i>						
<i>Staphylococcus aureus</i>	14/12,07±0,6 [#]	-	-	-	0,001	0,001
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21/18,10±0,71 [*]	15/25,86±0,15	8/25,00±0,55	15/41,67±1,66 [*]	0,01	>0,05
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	1/1,72±0,34	-	-	>0,05	>0,05
<i>под Streptococcus</i>						
<i>Streptococcus agalactiae (serogroup B)</i>	41/35,34±0,88 [#]	-	3/9,38±1,04 [#]	-	0,001	0,001
<i>под Enterococcus</i>						
<i>Enterococcus spp. (serogroup D)</i>	37/31,90±0,86 [#]	2/3,45±0,48	3/9,38±1,04 [#]	-	0,001	0,001
<i>под Peptococcus</i>						
<i>Peptococcus spp.</i>	-	5/8,62±0,74 [#]	1/3,13±0,62	-	0,05	0,02
<i>под Peptostreptococcus</i>						
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	-	2/3,45±0,48	2/6,25±0,86	-	>0,05	>0,05
Грам (-) палочки, семейство Enterobacteriaceae						
<i>под Escherichia</i>						
<i>Escherichia coli</i>	46/39,66±0,9 [#]	3/5,17±0,58	5/15,63±1,3 [#]	2/5,56±0,77	0,001	0,002
<i>под Klebsiella</i>						
<i>Klebsiella spp.</i>	4/3,45±0,34 [#]	1/1,72±0,34	-	-	0,042	0,042
<i>под Citrobacter</i>						
<i>Citrobacter spp.</i>	-	2/3,45±0,48	-	-	>0,05	>0,05
<i>под Proteus</i>						
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	2/6,25±0,86	-	>0,05	>0,05
Правильные, неспорообразующие Грам (+) палочки						
<i>семейство Bacillaceae, под Bacillus</i>						
<i>Lactobacillus spp</i>	63/54,31±0,92 [#]	7/2,07±0,86 [#]	6/8,75±1,39	35/7,22±0,55 [*]	0,001	0,001
Неправильные, неспорообразующие Грам (+) палочки						
<i>семейство Brucellaceae, под Gardnerella</i>						
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12/0,34±0,56	47/1,03±1,03 [#]	9/8,13±1,64 [#]	3/3,33±0,93	≤0,05	≤0,036
<i>семейство Corynebacteriaceae, под Corynebacterium</i>						
<i>Corynebacterium spp</i>	26/2,41±0,77	26/4,83±1,31 [#]	10/1,25±1,66 [#]	5/3,89±1,16	0,001	0,003
<i>семейство Bacteroidaceae, под Mobiluncus</i>						
<i>Mobiluncus spp.</i>	-	6/0,34±0,8 [#]	-	-	0,02	≤0,02
Почкующиеся и/или образующие придатки бактерии, под Candida						
<i>Candida spp.</i>	7/0,33±0,44	2/4,45±0,48	3/3,38±1,04	2/5,56±0,77	>0,05	>0,05

Примечания:

1. (р±S_p)-доля встречаемости признака ± std. ошибка;
2. * - различия с контрольной группой, # - межгрупповые различия.

Первую группу, составили пациентки, у которых из влагалища были достоверно выделены и идентифицированы микроорганизмы, с преобладанием аэробного типа дыхания (факультативные аэробы и микроаэрофилы). Микробный биотоп влагалища был представлен грамположительными кокками, из них чаще высевали стрептококки серогруппы В (патогенный вид – *Streptococcus agalactiae*) в 35,34 % случаев, стрептококки серогруппы D (условно-патогенный вид – *Enterococcus spp.*) в 31,9 % случаев, коагулазопозитивные стафилококки (патогенный вид – *Staphylococcus aureus*) в 12,07 % случаев, а также присутствовали грамотрицательные палочки из семейства *Enterobacteriaceae*, основной представитель – *Escherichia coli* высевалась в 39,66 % случаев (см. рис. 1).

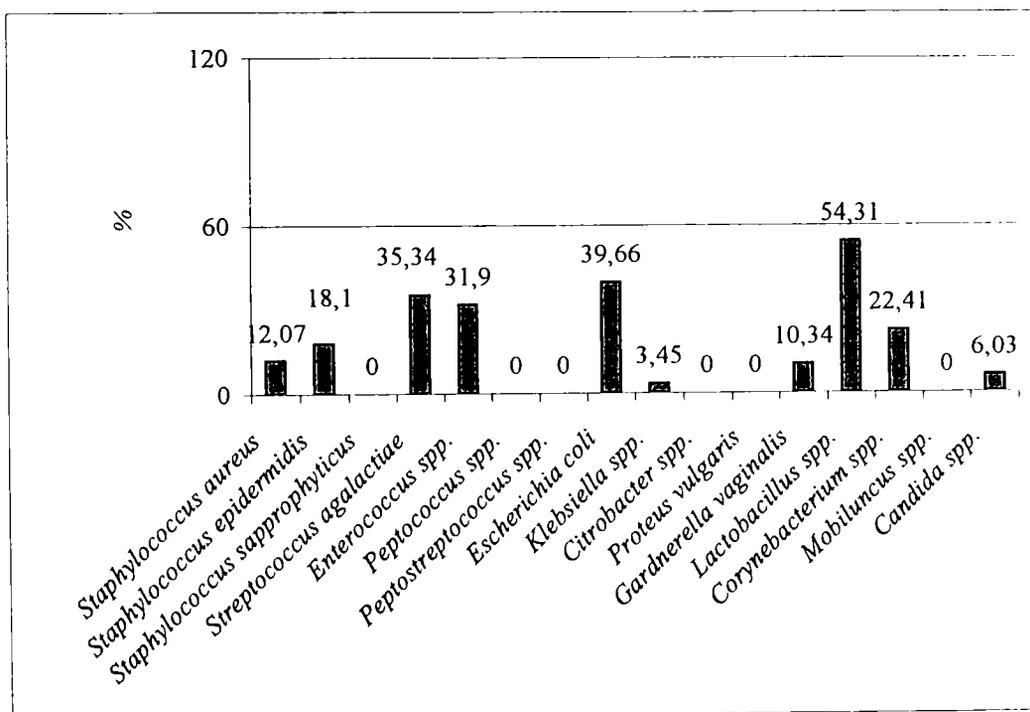


Рис. 1. Микробный пейзаж влагалища у пациенток первой группы.

Следует отметить, что при этом биотипе отмечено присутствие лактобактерий лишь у половины (54,31 %) пациенток. Преобладание микроорганизмов с аэробным катаболизмом для данной группы достоверно отличало её по составу

микроорганизмов от пациенток второй, третьей и контрольной групп ($P \leq 0,05$). Такое состояние вагинальной микрофлоры можно охарактеризовать как аэробный дисбиоз влагалища.

У женщин второй группы в вагинальном биотопе чаще встречались микроорганизмы с факультативно-анаэробным катаболизмом (см. рис. 2).

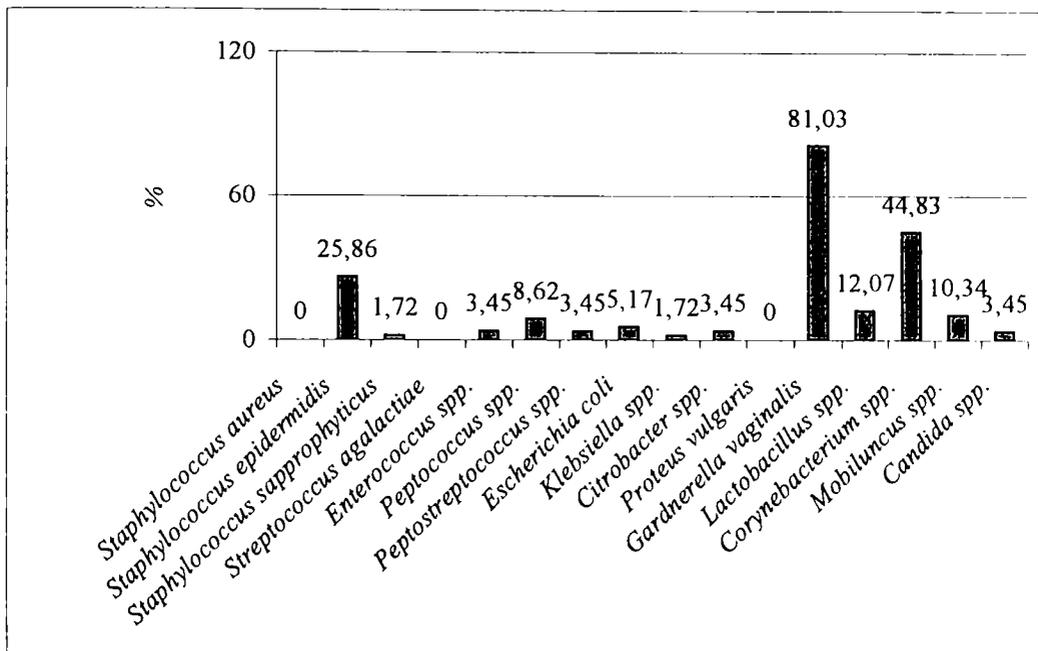


Рис. 2. Микробный пейзаж влагалища у пациенток второй группы.

Так оказалось значимым присутствие бактерий рода *Gardnerella*, вид *Gardnerella vaginalis* у 81,03 % пациенток ($P \leq 0,05$), рода *Mobiluncus* у 10,34 % обследованных ($P=0,02$). А также выделяли микроорганизмы из группы строгих анаэробов вид *Peptococcus spp.* у 8,62 % ($P \leq 0,05$) и вид *Peptostreptococcus spp.* у 3,45 % ($P > 0,05$) больных женщин. В то же время, было отмечено в микробном сообществе присутствие аэробных видов (кишечной палочки и энтерококков) у единичных больных в низких титрах (менее 10^3 КОЕ/мл). Для пациенток этой группы в отделяемом влагалища не характерно ($P=0,001$) присутствие *Lactobacillus spp.* (12,07 %). Этому типу микробиоценоза соответствует со-

стояние анаэробного дисбиоза влагалища, что не расходится с данными литературы [Тютюнник В. Л., 2001].

У пациенток третьей группы был верифицирован широкий спектр микроорганизмов в отделяемом из влагалища. Из аэробных (*Streptococcus agalactiae* и *Enterococcus spp.* (по 9,38 %), *E. coli* (15,63 %)), из факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis* (28,13 %), *Corynebacterium spp.* (31,25 %), *Peptococcus spp.* (3,13 %)), что значимо ($P \leq 0,05$) отличало этот биотип в сравнении с другими (см. рис. 3).

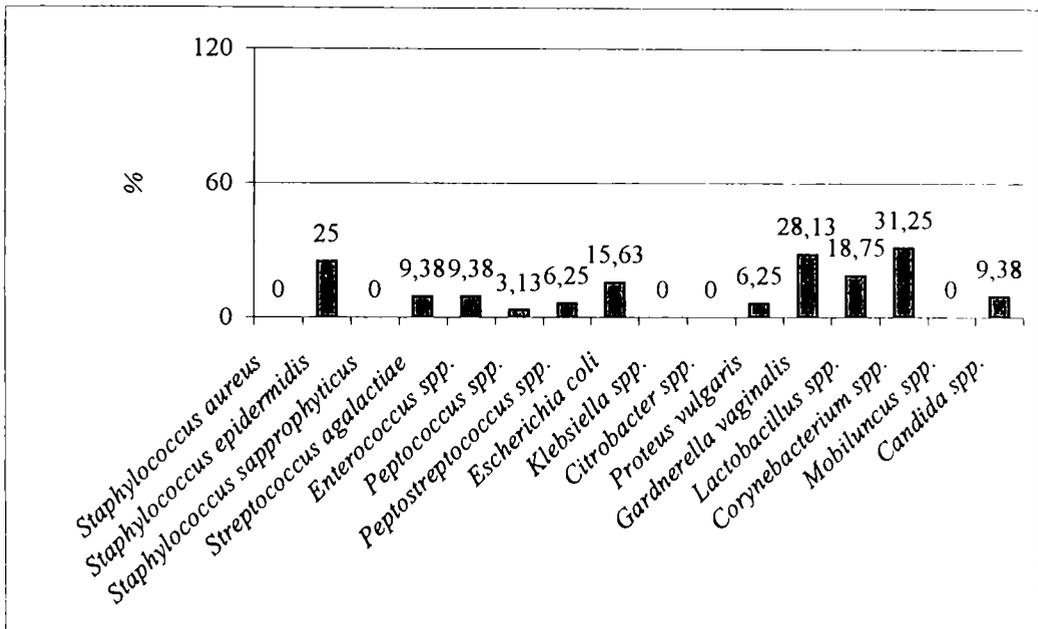


Рис. 3. Микробный пейзаж влагалища у пациенток третьей группы.

Поэтому данный микробный пейзаж влагалища, можно отнести к смешанному типу дисбиоза. Дополнительно у этих пациенток были высеяны трихомонады в 100 % случаев. Таким образом, при трихомонадном воспалительном процессе во влагалище возможно присутствие разнообразной микрофлоры.

В контрольной группе – пациентки условно здоровые. Микробный спектр отделяемого влагалища, достоверно ($P=0,001$) представлен *Lactobacillus spp.* у 97,22 % обратившихся женщин и *Staphylococcus epidermidis* ($P=0,01$) у 41,67 %

обследованных. Такой микробный пейзаж соответствует нормальному микробиоценозу влагалища (см. рис. 4).

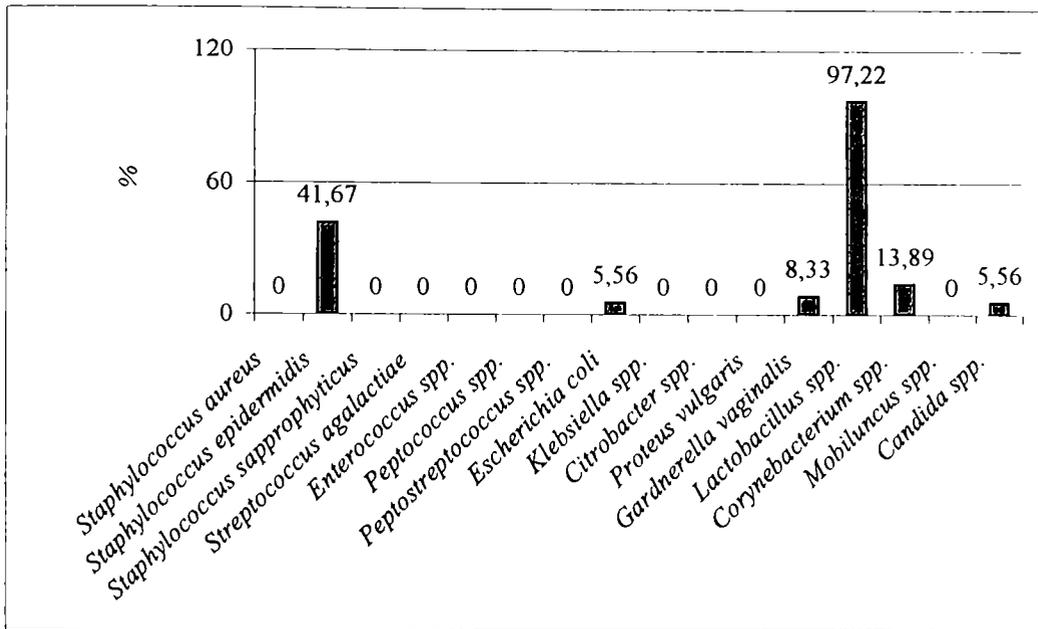


Рис. 4. Микробный пейзаж влагалища здоровых пациенток контрольной группы.

Кроме того, удалось установить зависимость (коэфф. Крамера = 0,451; при $P=0,001$) развития дисбиотического состояния влагалища при определенной совокупности факультативно-аэробных или факультативно-анаэробных бактерий.

Таким образом, нами было выявлено четыре типа микробиоценоза влагалища, из совокупности пациенток, обратившихся к венерологу, где доля аэробного, анаэробного, смешанного вагинальных дисбиозов и нормобиоза составила 48,0 %, 24,0 %, 13,0 % и 15,0 %, соответственно.

Анализ количественного роста УПМ позволил предположить степень этиологической значимости микроорганизмов в развитии соответствующего им воспалительного процесса в нижних отделах гениталий у женщин, обратившихся за медицинской помощью (см. табл. 6).

Количественный рост колоний условно-патогенных микроорганизмов (КОЕ/мл), выделенных из влагалища обследуемых женщин.

Вид микроорганизма	исследуемый признак, ($\mu \pm s_x$)			контроль	г	Р
	I n=116	II n=58	III n=32	IV n=36		
<i>Lactobacillus spp.</i>	5±0*#	4±1*	3±1*#	7±0	0,644	0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	4±1#	6±0*#	5±1#	3±0	-0,636	0,001
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6±0#	-	4±0#	-	0,756	0,02
<i>Staphylococcus aureus</i>	5±1*#	-	-	-	0,220	0,01
<i>Enterococcus spp.</i>	5±0*#	3±1#	4±0	3±0	0,303	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	5±0*#	3±1*#	4±1*	3±0	-0,624	0,001

Примечания:

1. ($\mu \pm s_x$) – среднее количество колоний \pm std. ошибка;
2. г – значение коэффициента корреляции; Р – уровень достоверности;
3. * - достоверность различий с контрольной группой;
4. # - достоверность межгрупповых различий, при $P \leq 0,05$

Удалось достоверно установить, что средняя степень обсемененности влагалища патогенными видами в первой группе, по *Streptococcus agalactiae* составила $10^{6\pm0}$ КОЕ/мл, по остальным аэробам *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli* по $10^{5\pm0}$ КОЕ/мл, а *Gardnerella vaginalis* присутствовала в титрах до $10^{4\pm1}$ КОЕ/мл.

У пациенток второй группы *Gardnerella vaginalis* достоверно чаще, встречалась в количестве $10^{6\pm0}$ КОЕ/мл. А *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli* по $10^{3\pm1}$ КОЕ/мл, соответственно, что значимо отличало этот микробиоценоз от других групп.

В третьей группе данные отличались, по количественному содержанию *Gardnerella vaginalis* до $10^{5\pm1}$ КОЕ/мл и *Escherichia coli* до $10^{4\pm1}$ КОЕ/мл вагинального содержимого.

Характерной особенностью для всех групп было отмечено достоверно ($P=0,001$) пониженное количество *Lactobacillus spp* (10^5 КОЕ/мл), по сравнению с контрольной группой (10^7 КОЕ/мл). Это не противоречит данным других исследователей, описывающих состояние микробного спектра влагалища при бактериальном вагинозе [Малышева З. В. и соавт., 1998].

Установлена положительная линейная зависимость количественного роста микроорганизмов (*Lactobacillus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*) в возникновении аэробного патологического состояния, т.е. чем выше титр присутствующих бактерий, значит, они являются причинным агентом инфекции во влагалище. А *Escherichia coli* даже в пониженных количествах выступает как явный источник развивающейся инфекции при определённых условиях.

Во второй группе, в случае с *Gardnerella vaginalis*, была выявлена отрицательная линейная зависимость. Следовательно, даже при низком количественном титре этих микроорганизмов, не исключается развитие анаэробного патологического состояния – бактериальный вагиноз. Таким образом, в данном случае, состояние бактериального вагиноза может развиваться на фоне присутствия *Escherichia coli* во влагалище, но в титрах 10^3 КОЕ/мл и менее.

В третьей группе отмечено присутствие разнообразных микроорганизмов в средних количественных титрах, значит, этот тип микроценоза характеризуется совместным сосуществованием микроаэрофилов и факультативных анаэробов.

В контрольной группе, титры присутствующих микроорганизмов были умеренными и не отличались от микроценоза влагалища вне патологии, т.е. у здоровых женщин, описываемом авторами в разные годы [А. Додерлейн, 1892; А. Ларсен, 1988; J. D. Sobel, 1997 и многими другими].

Таким образом, в этом разделе, нами показано, что анализ подсчета КОЕ условно-патогенных микроорганизмов в одном миллилитре вагинального отделяемого является одним из основополагающих моментов в определении их патогенности в этиологии заболевания.

Резюмируя, следует заметить, что нами достоверно выявлено три состояния нарушения вагинальной микрофлоры, различающиеся между собой не только по составу микробного пейзажа влагалища, но и по количественному содержанию. Эти состояния в дальнейшем мы будем именовать как аэробный, анаэробный и смешанный типы дисбиозов вагинального биотопа.

3.2. Особенности клинического течения инфекций влагалища

Нарушение состава микрофлоры в любом полостном органе человека ведет к появлению новых симптомов и видоизменению в клинической картине развивающегося заболевания, изменениям в лабораторных тестах.

3.2.1. Основные предъявляемые жалобы при инфекциях во влагалище

Для оценки особенностей клинической картины выявленных дисбиотических состояний во влагалище, мы изучили жалобы, предъявляемые пациентками, явления (симптомы) клинической картины, а также выделили различия в группах (см. табл. 7).

Характеристика репрезентативных жалоб пациенток
в исследуемых группах (поливариантный признак)

Предъявляемые жалобы	Исследуемый признак, абс/ (p±S _p)			контроль
	первая (n=116)	вторая (n=58)	третья (n=32)	четвертая (n=36)
Жалоб нет (обследование с про- филактической целью)	15/12,93±0,62*	9/15,52±0,95*#	1/3,13±0,62*#	24/66,67±1,59
Выделения с запахом	10/8,62±0,52	33/56,90±1,3*#	17/53,13±1,78*#	-
Выделения без запаха	47/40,52±0,9*#	9/15,52±0,95	13/40,63±1,75*	7/19,44±1,33
Дизурические симптомы	12/10,34±0,56	5/8,62±0,74	5/15,63±1,3	3/8,33±0,93
Поверхностная диспареуния	43/37,07±0,89*#	5/8,62±0,74	6/18,75±1,39#	-
Зуд	40/34,48±0,87*	14/24,14±1,12*	12/37,50±1,73*	2/5,56±0,77
Жжение	49/42,24±0,91*#	7/12,07±0,86	7/21,88±1,48*#	1/2,78±0,55
Высыпания на НПО	10/8,62±0,52*#	-	-	-
Боли внизу живота	17/14,66±0,65	10/17,24±0,99#	1/3,13±0,62	2/5,56±0,77

Примечания:

1. (p±S_p) - доля наблюдений от общей численности группы ± std. ошибка;
2. * - достоверность различий с контрольной группой (p < 0,02);
3. # - достоверность межгрупповых различий (p < 0,05).

Удалось установить, что для пациенток первой группы наиболее характерными жалобами были выделения без запаха у 47(40,52 %), зуд у 40 (34,48 %), жжение у 49 (42,24 %) и боль при половом контакте у 43 (37,07 %) больных.

Во второй группе, обследуемые чаще указывали на выделения с запахом, зуд и боли внизу живота, что отмечено у 33 (59,9 %), у 14 (24,14 %) и у 10

(17,24 %) соответственно, с чем согласны и другие авторы [Tchoudomirova K., Merdh P. A., Hellberg D., 2001].

В третьей группе, больные женщины, предъявляли жалобы чаще на выделения из влагалища (53,13 %), по характерным особенностям они разделились практически поровну с запахом и без запаха у 17 (53,13 %) и 13 (40,63 %) пациенток соответственно. Также у 12 (37,5 %) женщин был отмечен зуд.

В контрольной группе пациентки обращались для обследования в основном с профилактической целью, поэтому жалоб не предъявляли 24 (66,67 %).

Нами установлена статистическая взаимосвязь (коэфф. Крамера 0,404) между состоянием, заставившим обратиться пациентку для обследования и предъявляемыми жалобами. Следовательно, с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$) можно утверждать, что каждому выявленному дисбиотическому процессу во влагалище свойственны свои собственные симптомы. Поэтому состояние вагинальной микрофлоры, имеющее характерный качественный и количественный дисбаланс микроорганизмов населяющих слизистую влагалища, собственные жалобы и симптомы – нужно рассматривать как отдельное заболевание.

3.2.2. Длительность клинического периода течения вульвовагинитов

Оценивая результаты сроков течения патологического процесса в нижних половых путях у женщин. Мы установили, что состояние: аэробного дисбиоза у 52 (44,83 %) женщин протекало от года до нескольких лет ($P=0,005$). Анаэробный дисбиоз протекал у 13 (22,41 %) больных от 6 месяцев до года, у 14 (24,14 %) больных от года до нескольких месяцев, а у 10 (17,24 %) пациенток этой группы заболевание было выявлено случайно. Течение смешанного дисбиоза у 9 (28,13 %) женщин, участвующих в исследовании, имело острый характер (см. табл. 8).

Продолжительность сроков клинического течения
воспалительного процесса при инфекционных вульвовагинитах

Сроки течения заболевания	Исследуемый признак, абс/ ($p \pm S_p$)			P_t
	«аэробный» ($n=116$)	«анаэробный» ($n=58$)	«смешанный» ($n=32$)	
до 2-х недель	8/6,90±0,47	6/10,34±0,8	9/28,13±1,61	$P_1 > 0,05$ $P_2 = 0,05$ $P_3 = 0,011$
до 1 месяца	4/3,45±0,34	9/15,52±0,95	7/21,88±1,48	$P_1 = 0,017$ $P_2 > 0,05$ $P_3 = 0,014$
до 2-х месяцев	18/15,52±0,67	6/10,34±0,8	4/12,50±1,18	$> 0,05$
от 6-ти месяцев до 1-го года	19/16,38±0,68	13/22,41±1,1	6/18,75±1,39	$> 0,05$
от года до нескольких лет	52/44,83±0,91	1/24,14±1,12	3/9,38±1,04	$P_1 = 0,005$ $P_2 > 0,05$ $P_3 = 0,001$
не установлены	15/12,93±0,62	10/17,24±0,99	3/9,38±1,04	$> 0,05$
Итого:	100 %	100 %	100 %	

Примечания:

1. ($p \pm S_p$)- доля наблюдений признака от общей численности группы \pm std. ошибка;
2. P_t - достоверность по t-критерию Стьюдента (P_1 - между первой и второй группами; P_2 - между второй и третьей группами; P_3 - между третьей и первой группами).

Следует отметить, что выявлена слабая статистическая зависимость характера течения заболевания от типа, развивающего дисбиоза во влагалище (коэфф. Крамера=0,243, $\chi^2=39,011$; вероятность ошибки 0,1 %). Значит, течение аэробного и анаэробного состояний не всегда склонно к хронизации патологического процесса.

3.2.2.1. Факторы, способствующие обострению клинической картины воспаления во влагалище.

Среди факторов, способствующих обострению патологии во влагалище у женщин с дисбиозами, удалось достоверно выявить следующее (см. табл. 9).

Таблица 9

Частота встречаемости поливариантных признаков, способствующих обострению симптомов заболевания во влагалище

Факторы, способствующие обострению симптомов заболевания	Вариация исследуемого признака, абс./ (p±S _p)			P _t
	Аэробный (n=116)	Анаэробный (n=58)	Смешанный (n=32)	
Перед menses	6/6,0±4,7	-	2/6,45±8,91	P ₁ =0,012 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
После menses	11/11,0±6,2	25/51,02±14,28	10/32,26±16,96	P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₃ =0,018
Coitus	65/65,0±9,44	5/10,2±8,65	9/29,03±16,47	P ₁ =0,001 P ₂ =0,05 P ₃ =0,001
Употребление алкоголя	2/2,0±2,77	-	2/6,45±8,91	>0,05
Переохлаждение	30/30,0±9,07	8/16,33±10,56	-	P ₁ =0,05 P ₂ =0,005 P ₃ =0,001
Физическая нагрузка	-	1/2,04±4,04	-	>0,05
Постоянный характер симптомов	12/12,0±6,43	14/28,57±12,91	10/32,26±16,96	P ₁ =0,023 P ₂ >0,05 P ₃ =0,025
Стресс	1/1,0±1,97	2/4,08±5,65	-	> 0,05
Сумма ответов	100/100 %	49/100 %	31/100 %	

Примечания:

1. (p±S_p) - доля ответов от общей численности группы±стандартная ошибка
2. P_t - достоверность различий по t-критерию Стьюдента; (P₁- между первой и второй группами; P₂ - между второй и третьей группами; P₃ - между третьей и первой группами).

Так обострение заболевания с аэробным типом нарушения микрофлоры влагалища провоцировали *coitus* у 65,0 % пациенток ($P=0,001$), указавших на этот признак, и у 30 % женщин этой группы переохлаждение ($P>0,05$). В группе больных с анаэробным дисбиозом обострение симптомов заболевания возникло после окончания *mensis* у 51,02 % ($p>0,05$), а у 28,0 % обследованных женщин имело постоянный характер течения, без видимых обострений. У 32,26 % пациенток со смешанным дисбиозом чаще отмечался постоянный характер течения заболевания от его начала, а 29,03 % отметили половой контакт, как провоцирующий момент возникновения заболевания. Это подтверждает описанное выше, что инфекционный патологический процесс в этой группе имеет острый характер.

Таким образом, каждое описанное дисбиотическое состояние имеет собственные характерные для него признаки, способствующие появлению (обострению) симптомов, которые в той или иной мере способствуют возникновению заболевания во влагалище у женщин репродуктивного периода.

3.2.2.2. Основные клинические симптомы топического воспаления слизистых полового тракта при вагинальных инфекциях

При детальном изучении клинических признаков воспаления при заболеваниях поражающих слизистые нижних отделов генитального тракта женщин, удалось выявить значимые достоверные различия в исследуемых группах пациенток (см. табл. 10).

Таблица 10

Доля наблюдений симптомов воспаления слизистой шейки матки и влагалища у пациенток в исследуемых группах

симптомы	Вариации исследуемого признака, абс/ ($p \pm S_p$)						контроль	
	Аэробный дисбиоз ($n=116$)		Анаэробный дисбиоз ($n=58$)		Смешанный дисбиоз ($n=32$)		Нормобиоз ($n=36$)	
	<i>Cervix</i>	<i>Vagina</i>	<i>Cervix</i>	<i>Vagina</i>	<i>Cervix</i>	<i>Vagina</i>	<i>Cervix</i>	<i>Vagina</i>
не изменена	77/66,38 \pm 0,87*#	1/0,86 \pm 0,17	35/60,34 \pm 1,28*#	50/86,21 \pm 0,91*	3/9,38 \pm 1,04*	1/3,13 \pm 0,62	32/88,89 \pm 1,06*	100/100,0*
гиперемия диффузная	12/10,34 \pm 0,56	81/69,83 \pm 0,84*#	7/12,07 \pm 0,86*	1/1,72 \pm 0,34#	8/25,00 \pm 1,55	31/96,88 \pm 0,62*#	1/2,78 \pm 0,55	-
гиперемия очаговая	5/4,31 \pm 0,37*	34/29,31 \pm 0,84*#	2/3,45 \pm 0,48	-	18/56,25 \pm 1,77*#	-	-	-
гиперемия вокруг наружного зева	22/18,97 \pm 0,72	-	14/24,14 \pm 1,12*	-	3/9,38 \pm 1,04	-	3/8,33 \pm 0,93	-
атрофия слизистой влагалища	-	-	-	7/12,07 \pm 0,86*#	-	-	-	-

Примечания:

1. ($p \pm S_p$) - доля наблюдений данного состояния от ответов \pm std. ошибка;
2. * - значимость различий с данными контрольной группы, при $p \leq 0,05$;
3. # - значимость межгрупповых различий, при $p \leq 0,01$.

Так у 77 (66,38 %) пациенток группы аэробного дисбиоза не отмечено воспалительной реакции со стороны слизистой шейки матки, но при этом слизистая влагалища была гиперемирована у 115 из 116 пациенток (99,14 %). Причем, диффузная гиперемия в этой группе наблюдалась у 81 (69,83 %) и очаговая у 34 (29,31 %) больных, соответственно.

Состояние анаэробного дисбиоза влагалища сопровождалось отсутствием воспалительной реакции со стороны слизистой влагалища у 50 (86,21 %) обследованных, при этом отмечались признаки поражения слизистой шейки матки, в частности, достоверно ($P \leq 0,05$) отмечено наличие гиперемии вокруг наружного зева у 14 (24,14 %) женщин этой группы. Похожие симптомы ответа слизистой шейки матки на внедрение анаэробной инфекции в подобной группе больных с бактериальным вагинозом, наблюдали и другие исследователи [Новикова Е. Г. и др., 1998, Кира Е. Ф., 2001 и многие другие].

При смешанном дисбиозе влагалища наиболее часто были отмечены очаговая гиперемия шейки матки (симптом «клубничной шейки») и диффузная гиперемия влагалища у 18 (56,25 %) и 31 (96,88 %) женщины соответственно.

В контрольной группе воспаления слизистых нижних отделов гениталий отмечено не было.

Таким образом, данным исследованием выявлены существенные различия клиники при осмотре в исследуемых группах, среди пациенток с микробиологическими нарушениями вагинальной флоры. Также установлено, что состояние патологического дисбиоза во влагалище имеет собственную картину воспалительной реакции со стороны слизистых гениталий (для cervix коэфф. Крамера=0,384, $\chi^2=107,09$; для vagina коэфф. Крамера=0,6, $\chi^2=261,26$).

Следовательно, с высокой степенью значимости ($P=0,001$) можно утверждать, что для аэробного дисбиоза характерно поражение слизистой влагалища. Для анаэробного – преимущественно поражение слизистой шейки матки. Подобное состояние, наблюдаемое при анаэробном дисбиозе в литературе соответствует заболеванию бактериальный вагиноз [Bhalla P., Kaushika A., 1998].

Все изложенное выше подтверждается детальным изучением наличия признаков воспаления слизистой эндоцервикса (см. табл. 11).

Таблица 11

Встречаемость признаков эндоцервиксита
при инфекционных вульвовагинитах

исследуемые группы	Вариации исследуемого признака, ($p \pm S_p$)				
	Отделяемое цервикального канала			Симптом контактной кровоточивости	
	прозрачное	серозное	гнойное	присутствует	отсутствует
аэробный (n=116)	(66,38±0,87)*#	(32,76±0,86)	(0,86±0,17)	(7,76±0,49)	(92,24±0,49)#
анаэробный (n=58)	(29,31±1,2)*#	(68,97±1,21)*#	(1,72±0,34)	(44,83±1,31)*#	(55,17±1,31)*
смешанный (n=32)	(9,38±1,04)	(78,13±1,48)*	(12,50±1,18)#	(6,25±0,86)#	(93,75±0,86)#
контроль (n=36)	(91,67±0,93)*	(8,33±0,93)	(0,00±0,00)	(8,33±0,93)	(91,67±0,93)*

Примечания:

1. ($p \pm S_p$)- доля встречаемости признака \pm std. ошибка;
2. * - различия с контрольной группой, # - межгрупповые различия при $p \leq 0,05$

Так, у пациенток в группе аэробного нарушения микробиотоза влагалища, достоверно чаще наблюдалось прозрачное отделяемое из цервикального канала и отсутствие симптома «контактной кровоточивости» в 66,38 % и 92,24 % случаев, соответственно. У больных из группы анаэробного дисбиоза отделяемое из цервикального канала было серозным в 68,97 % случаев, симптом «контактной кровоточивости» присутствовал в 44,83 % случаев, в отличие от аэробного. При смешанном типе нарушения микрофлоры влагалища имело место в 78,13 % случаев серозное отделяемое из цервикального канала.

Таким образом, нами выявлено, что анаэробный и смешанный дисбиозы влагалища протекают с признаками воспаления эндоцервикса, а при аэробный тип нарушения микрофлоры влагалища не сопровождается явлениями эндоцервиксита.

Поскольку, одним из основных симптомов вульвовагинальных заболеваний являются выделения из влагалища, нами было проведено исследование физиологических параметров вагинальной жидкости (см. табл. 12).

Таблица 12

Наиболее характерные признаки физиологических параметров вагинальной жидкости (поливариантный признак)

Исследуемые параметры вагинальной жидкости		Вариации исследуемого признака, ($p \pm S_p$)			Контрольная «нормобиоз» (n=36)	P_{χ^2}
		«аэробный» (n=116)	«анаэробный» (n=58)	«смешанный» (n=32)		
КОЛИЧЕСТВО	Обильное	15,52±0,67	*63,79±1,26	*71,88±1,61	11,11±1,06	0,001
	Умеренное	*32,76±0,86	*32,76±1,23	*18,75±1,39	*83,33±1,25	
	Скудное	*51,72±0,92	3,45±0,48	9,38±1,04	5,56±0,77	
ЦВЕТ	Белый	0,86±0,17	-	-	*97,22±0,55	0,001
	Желтый	*50,00±0,92	*89,66±0,8	15,63±1,3	2,78±0,55	
	Зеленый	*49,14±0,92	6,90±0,67	*84,38±1,3	-	
	Серый	-	3,45±0,48	-	-	
КОНСИСТЕНЦИЯ	Гомогенная	93,97±0,44	*25,86±1,15	*25,00±1,55	*91,67±0,93	0,001
	Жидкая	43,97±0,91	*98,28±0,34	#96,88±0,62	72,22±1,51	
	Густая	*56,03±0,91	-	3,13±0,62	*27,78±1,51	
	Пенистая	-	*81,03±1,03	*90,63±1,04	-	
	Не пенистая	100,00±0,00	*8,62±0,74	*9,38±1,04	*100,00±0,00	

Примечания:

1. ($p \pm S_p$) – доля встречаемости признака \pm std. ошибка;
2. P_{χ^2} – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2 ;
3. Различия с контрольной группой: * - при $p=0,001$, # - при $p=0,005$.

Для пациенток с аэробным дисбиозом влагалища отмечено, что из наблюдаемых параметров вагинальной жидкости, наиболее характерны: скудное (51,72 %), по цвету желтое (50,0 %) или зеленое (49,14 %), по консистенции го-

могенное (93,97 %), густое (56,03 %) и не пенистое (100 %) отделяемое. В группе женщин с анаэробными нарушениями микрофлоры, чаще отмечали обильное (63,79 %), желтое (89,66 %), жидкое (98,28 %) и пенистое (81,03 %) вагинальное отделяемое. При смешанном типе нарушений вагинального микробного сообщества, отделяемое из влагалища было обильным (71,88 %), зеленым (84,38 %), жидким (96,88 %), пенистым (90,63 %).

Все перечисленное выше при каждом типе дисбиоза влагалища, достоверно отличало его от состояния наблюдаемого у пациенток контрольной группы. Отделяемое влагалища у этих женщин было умеренным (83,33 %), белым (97,22 %), гомогенным (91,67 %), жидким (72,22 %), не пенистым (100 %). При этом установлена средняя зависимость от количества (коэф. Крамера = 0,490), консистенции (коэф. Крамера = 0,410) и сильная зависимость от цвета (коэф. Крамера=0,637) вагинальной жидкости и наблюдаемой патологии во влагалище.

Следовательно, можно заключить, что каждому типу развивающегося дисбиоза влагалища соответствуют свои характерные особенности клинической картины, которую наблюдает врач при опросе и осмотре пациентки.

3.3. Особенности микроскопии вагинального отделяемого при инфекциях влагалища.

Микроскопическое исследование вагинального отделяемого до сих пор является незаменимым экспресс тестом при ДД заболеваний влагалища, для этого нами было проведено микроскопическое исследование окрашенных мазков отделяемого УГТ.

Проанализировав результаты проведенного микроскопического исследования окрашенных мазков отделяемого из влагалища¹ у 242 пациенток с микробиологическими нарушениями состава микрофлоры влагалища и, оценив сово-

¹ Интерпретацию микроскопической картины вагинального отделяемого проводили согласно критериям, предложенным Е.Ф. Кира, описанных в монографии «Бактериальный вагиноз», 2001.

купность выявленных признаков, нами были получены следующие результаты, представленные на рис. 5.

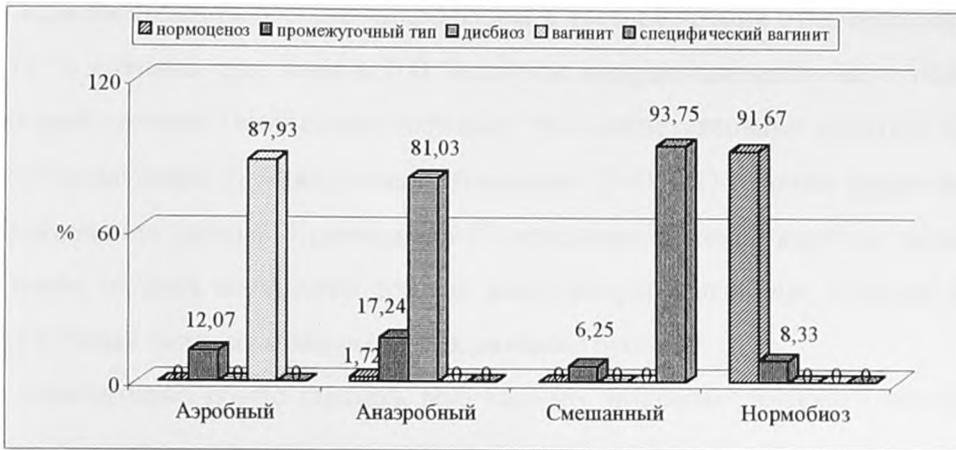


Рис. 5. Степень изменения микроскопической картины у пациенток исследуемых групп с микробиологическими нарушениями вагинального сообщества (N=242).

В контрольной группе при микроскопии влагалищного мазка наблюдался нормоценоз (I – тип мазка)¹ у 91,67 % пациенток, что значительно отличалось от микроскопической картины в других исследуемых группах.

С высокой долей достоверности (P=0,001) среди пациенток первой группы (микробиологически – аэробный дисбиоз), микроценоз влагалища микроскопически соответствовал промежуточному состоянию мазка в 12,07 % (II – тип мазка)² и вагиниту в 87,93 % случаев (IV – тип мазка)³.

¹ I-тип микроскопии – обильно присутствуют многочисленные морфотипы лактобактерий, которые были равномерно распространены в поле зрения, и не отличаются друг от друга по размеру или форме. Отсутствуют другие патогенные морфотипы бактерий. Присутствуют клетки поверхностных слоев эпителия влагалища, которые не изменены. Лейкоциты единичные.

² II-тип микроскопии – умеренное присутствие морфотипов лактобактерий, которые все ещё обильны в своем количестве. Присутствуют морфотипы других условно-патогенных видов бактерий, которые смешаны с лактобактериями. Наблюдаются единичные разрушенные клетки поверхностных слоев вагинального эпителия. Этот тип микроскопии является переходным, но может расцениваться как норма. Лейкоциты единичные.

³ IV-тип микроскопии – в большом количестве присутствуют морфотипы условно-патогенных бактерий. Характерно полное или почти полное замещение патогенными бактериями лактоформ, коккоподобными морфотипами. Количество лактобактерий от умеренного до незначительного. Видны клетки не дифференцированных парабазаальных эпителиоцитов на фоне повышенного числа лейкоцитов.

Среди пациенток с наблюдаемыми микробиологически анаэробным нарушением состава микрофлоры, микроскопия вагинального мазка характеризовалась дисбиозом влагалища в 81,03 % случаев (III-тип мазка)¹.

При смешанном составе микрофлоры в третьей группе отмечался вагинит в 93,75 % случаев, при этом в 100 % случае микроскопически было подтверждено присутствие *Trichomonas vaginalis*, что соответствовало понятию специфического вагинита (IV-тип мазка)². Выявлена ($P=0,001$) сильная корреляционная зависимость (коэфф. Крамера=0,940) микроскопической картины вагинального мазка от типа нарушения состава микрофлоры влагалища, следовательно, обнаруженные отличия принадлежат к разным группам.

Невозможно полно оценить всю картину микроскопического исследования, не обращая внимания, на количество лейкоцитов в поле зрения, так как они являются критерием наличия воспалительной реакции со стороны эпителия влагалища. Анализируя полученные результаты количественного содержания лейкоцитов и присутствия ключевых клеток у пациенток в исследуемых группах при окрашенной микроскопии вагинального мазка, выявлены следующие особенности.

Так, у пациенток с аэробным дисбиозом чаще всего в 33,62 % регистрировали количество лейкоцитов в мазке от «10-20» в поле зрения ($P=0,001$) и в 22,41 % от «50-100» в поле зрения. Единичные формы ($P=0,002$) «ключевых» клеток отмечены в 7,76 % случаев (рис. 6).

¹ III-тип микроскопии – разрастание условно-патогенных видов бактерий, преобладающих над лактоформами, которые присутствуют чаще в виде коккоподобных форм, но встречаются и неизменные морфотипы. Отмечено появление «ключевых» клеток. Лейкоциты единичные.

² Если при микроскопировании вагинального мазка обнаруживаются облигатные патогены (гонококки, трихомонады, клетки дрожжевой группы и т.п.), то вагинит характеризуется как специфический.

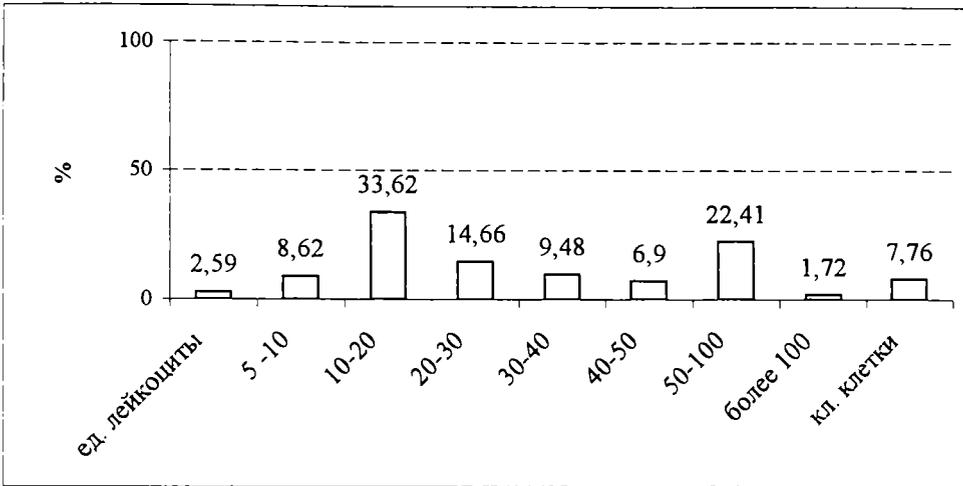


Рис. 6. Количество лейкоцитов в поле зрения и присутствие ключевых клеток при микроскопии у пациенток с аэробным дисбиозом влагалища.

Для пациенток из группы с «анаэробными» нарушениями в вагинальном сообществе наиболее характерным ($P=0,001$) было наличие единичных лейкоцитов в 70,69 % случаев, и присутствие ключевых клеток в 68,9 % случаев (рис. 7).

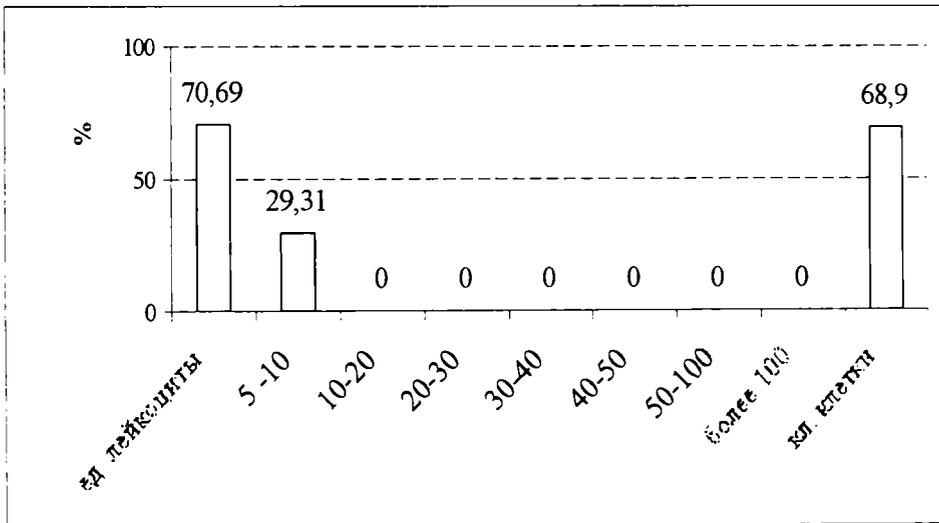


Рис. 7. Количество лейкоцитов в поле зрения и присутствие ключевых клеток при микроскопии у пациенток с анаэробным дисбиозом влагалища.

При смешанном типе дисбиоза влагалища микроскопическая картина отмечалась содержанием большого количества лейкоцитов, как и в первой группе. Наиболее чаще регистрировалось количество лейкоцитов от «10-20»

($P=0,001$) и от «50-100» ($P=0,02$) в 28,13 % и в 15,63 % случаев, соответственно (рис. 8).

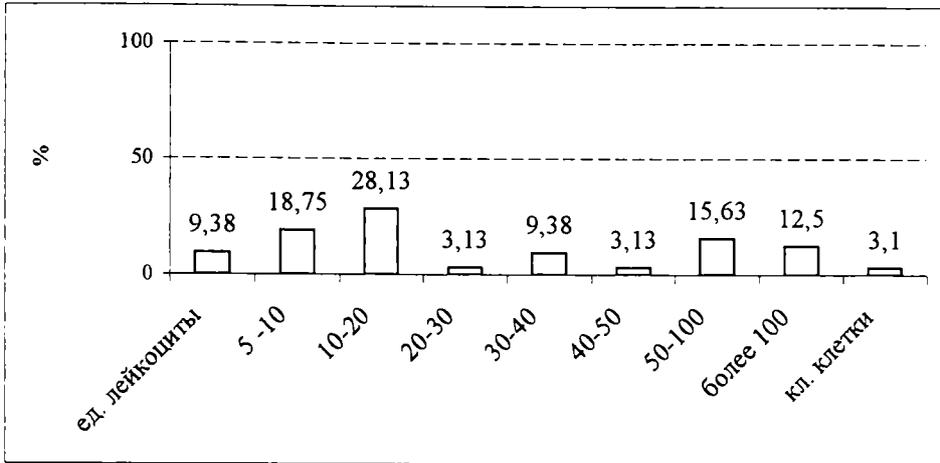


Рис. 8. Количество лейкоцитов в поле зрения и присутствие ключевых клеток при микроскопии у пациенток со смешанным дисбиозом влажной оболочки.

У пациенток контрольной группы (в норме) отмечалось присутствие единичных лейкоцитов в 77,78 % случаев, наличия ключевых клеток не отмечено (рис. 9).

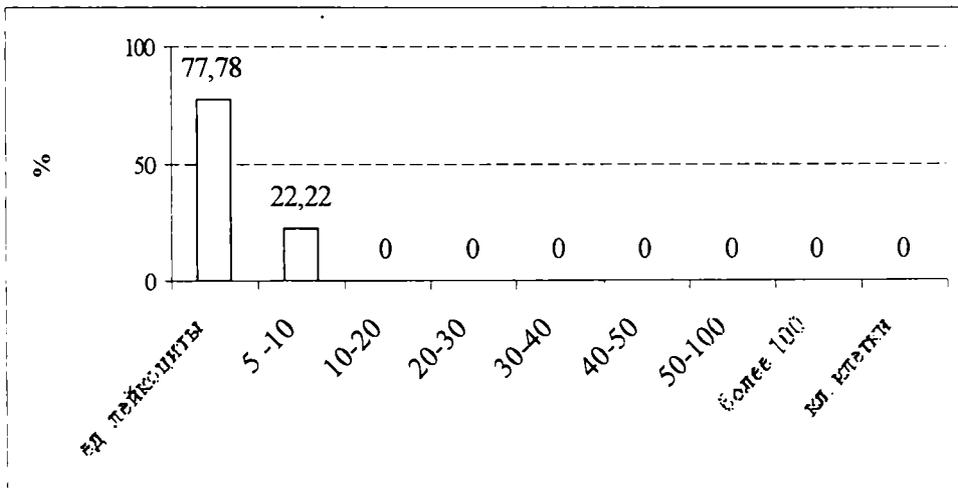


Рис. 9. Количество лейкоцитов в поле зрения и присутствие ключевых клеток при микроскопии у пациенток с нормальным дисбиозом влажной оболочки.

Оказалось, что развитие того или иного вида дисбиоза влажной оболочки сильно зависит от количества лейкоцитов присутствующих во влажной оболочке (коэф. Кра-

мера=0,524) и наличия «ключевых» клеток (коэф. Крамера=0,673), при вероятности ошибки 0,1 %. Отмечена прямая линейная взаимосвязь между присутствием «ключевых» клеток и развитием патологии во влагалище (коэфф. Пирсона = 0,583, коэфф. $\gamma = 0,884$). Значит, присутствие обильного количества «ключевых» клеток в мазке из влагалища будет характеризовать только состояние анаэробного дисбиоза.

Нами также выявлены достоверные ($P=0,001$) характерные различия особенностей преобладания микрофлоры при микроскопии вагинального мазка у больных женщин с вульвовагинитами.

У пациенток группы аэробного дисбиоза отмечено присутствие крупнобациллярной, кокковой и наиболее чаще разнообразной флоры в 25 %, 12,07 % и 54,31 % случаев, соответственно (см. табл. 13).

Таблица 13

Особенности микрофлоры при микроскопии вагинального отделяемого

Характер микрофлоры	Вариации исследуемого признака, абс./ ($p \pm S_p$)			Контроль «норма» (n=36)	P _i	
	«аэробный» (n=116)	«анаэробный» (n=58)	«смешанный» (n=32)		*	#
палочковая	10/(8,62±0,52)	1/(1,72±0,34)	2/(6,25±0,86)	33/(91,67±0,93)*	0,001	P ₁ =0,028 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05
мелкая коккобациллярная	-	30/(51,72±1,31)	2/(6,25±0,86)	-	0,001	P ₁ =0,001 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05
крупная коккобациллярная	29/(25,0±0,8)	-	4/(12,5±1,18)	-	≤0,05	P ₁ =0,001 P ₂ =0,05 P ₃ >0,05
разнообразная	63/(54,31±0,92)	27/(46,55±1,31)	24/(75,0±1,55)	3/(8,33±0,93)	0,001	P ₁ >0,05 P ₂ =0,01 P ₃ =0,021
кокковая	14/(12,07±0,6)	-	-	-	0,001	P ₁ =0,001 P ₂ >0,05 P ₃ =0,001

Примечания:

1. ($p \pm S_p$)- доля наблюдений данного состояния от ответов \pm std. ошибка;
2. * - значимость различий с данными контрольной группы;
3. # – значимость межгрупповых различий.

В группе больных с анаэробными нарушениями встречалась мелкобациллярная и разнообразная микрофлора в 51,72 % и 46,55 % случаев, соответствен-

но. Характерным отличием при микроскопии вагинального отделяемого у пациенток группы со смешанным типом дисбиоза влагалища, было превалирование (у 75 %) разнообразной микрофлоры. Выявленные различия в исследуемых группах были существенны (коэф. Крамера 0,600, с вероятностью ошибки 0,1 %).

Можно заключить, что микроскопическая картина вагинального мазка у пациенток первой группы (с аэробным дисбиозом) характеризовалась: чаще IV–степенью вагинального микроценоза (вагинит) с количеством лейкоцитов более 10 в поле зрения и преимущественно крупнобациллярной и кокковой флорой; для пациенток второй группы (с анаэробным дисбиозом) была характерна III–степень вагинального микроценоза – дисбиоз, с единичными лейкоцитами в поле зрения и мелкобациллярной флорой; в третьей группе (со смешанным типом дисбиоза) наблюдался специфический трихомонадный вагинит (IV–степень) с разнообразной флорой, что отличало описанное выше от микроскопической картины вагинального мазка в норме (I–степень) при наличии палочковой флоры в 91,67 % случаев.

Оценив совокупность анализируемых признаков клинических проявлений вульвовагинальных заболеваний, нам удалось установить, что аэробный дисбиоз влагалища - это не состояние нарушения баланса микрофлоры, а заболевание слизистой влагалища, сопровождающееся её воспалением.

Поэтому правильнее было бы называть это заболевание – аэробным вагинитом (АВ), который является инфекцией нижних отделов половых органов женщины, локализованной на уровне влагалища, обусловленной усиленным ростом факультативно–аэробных бактерий в высоком диагностическом титре, характеризующейся воспалением слизистой влагалища. Становится очевидным, что аэробный вагинит, наряду с другими инфекциями влагалища и ИППП приобретает реальную клиническую значимость как самостоятельное заболевание и может быть отнесено в группу не гонококковых поражений урогенитального тракта.

На наш взгляд, такая нозологическая дифференциация целесообразна с точки зрения выбора рациональной этиотропной терапии и профилактики рецидивов, так как при ошибочной постановке диагноза бактериальный вагиноз и назначении препаратов нитроимидазольного ряда не только не удастся достичь эффекта, но очень часто воспалительный процесс усугубляется и рецидивирует. Таким образом, диагностика вульвовагинитов нуждается в современном подходе. Существующая интерпретация классических клинических признаков и быстрых тестов диагностики уже не позволяет получить достоверный диагноз заболеваний влагалища. Поэтому крайне важно дальнейшее изучение многих аспектов в диагностике вульвовагинитов, что явится залогом адекватной терапии и профилактики их рецидивов.

С накоплением клинического опыта по диагностике бактериальных инфекций влагалища и установления достоверных различий, стало возможным выделить симптомокомплекс характеризующий аэробный вагинит при дифференциальной диагностике вульвовагинальных заболеваний.

Совокупность признаков, характеризующих аэробный вагинит как нозологическую форму, оптимизирует возможности врача безошибочно поставить диагноз аэробного вагинита, не дожидаясь бактериологической верификации микроорганизмов, что позволяет немедленно назначить специфическую терапию и в короткие сроки достигнуть излечения (см. табл. 14).

Клинико-лабораторные критерии диагностики аэробного вагинита

Клинические признаки	Основные нозологии		
	Здоровые	Бактериальный вагиноз	Аэробный вагинит
Характерные жалобы	1) субъективных жалоб нет или обращают внимание на белые кремообразные выделения из половых путей.	1) обильные и жидкие выделения из половых путей, чаще с запахом «тухлой рыбы» или появление его (запаха) после <i>coitus</i> .	1) выделения чаще без запаха или его присутствие "фекального" характера; 2) периодические или постоянные признаки дискомфорта (зуд, жжение, дизурия); 3) характерна диспареуния поверхностного характера.
Характерные симптомы и диагностические признаки	1) отделяемое влагалища белого цвета, кремообразной консистенции не обильное; 2) слизистая влагалища физиологической окраски (розового или бледно-розового цвета); 3) величина pH от 3,7-4,5; 4) аминотест отрицателен.	1) отделяемое влагалища серого или серо-желтого цвета, жидкое, иногда пенистое. По объему обильное. Может сопровождаться характерным неприятным запахом; 2) слизистая влагалища без признаков воспаления, иногда атрофична; 3) значение pH более 5,8; 4) аминотест положителен.	1) отделяемое влагалища от желтого до зеленого цвета. По объему чаще умеренное или скудное; 2) наблюдается диффузная или очаговая гиперемия слизистой влагалища; 3) значение pH от 4,6 – 5,7; 4) аминотест отрицателен.
Микроскопическая характеристика вагинального мазка	1) вагинальный эпителий представлен клетками поверхностных слоев, редко встречаются клетки промежуточного слоя; 2) "ключевые" клетки отсутствуют. 3) единичные лейкоциты в поле зрения; 4) общее количество микроорганизмов "умеренное" или "большое"; 5) доминирующий морфотип - лактобациллы, другие морфотипы либо отсутствуют, либо их количество исчисляется единичными микробными клетками в редких полях зрения.	1) вагинальный эпителий представлен клетками поверхностных слоев, редко встречаются промежуточные клетки, чаще - "ключевые" клетки; 2) лейкоцитарная реакция, как правило, отсутствует; 3) общее количество микроорганизмов "обильное", реже - "большое"; 4) преобладают морфотипы строгих анаэробов и гарднереллы, лактоморфотипы отсутствуют или определяются как единичные не во всех полях зрения.	1) вагинальный эпителий представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев, при выраженном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки; 2) "ключевые" клетки отсутствуют, могут встречаться "ложноключевые" клетки; 3) выражена лейкоцитарная реакция (более 10 лейкоцитов в поле зрения). 4) общее количество микроорганизмов "умеренное"; 5) количество лактобацилл умеренное или снижено (до единичных в поле зрения); 6) преобладают морфотипы УПМ (колиформные палочки или грамположительные кокки)
Бактериологическая характеристика отделяемого влагалища	1) микробная обсемененность лактофлорой 10^6 - 10^8 КОЕ/мл; 2) абсолютно преобладают лактобациллы; 3) УПМ в низком титре (до 10^3 КОЕ/мл) или отсутствуют.	1) общая микробная обсемененность превышает 10^7 КОЕ/мл; при использовании только аэробных условий культивирования рост микроорганизмов отсутствует или наблюдается рост сопутствующих УПМ в небольшом титре; 2) полимикробный характер микрофлоры с абсолютным преобладанием облигатно-анаэробных видов и гарднереллы; 3) отсутствие роста лактобацилл или титр их резко снижен ($<10^2$ КОЕ/мл).	1) рост лактобацилл умеренный, их количество минимально ($<10^5$ КОЕ/мл) или отсутствует; 2) рост факультативно-аэробных УПМ, чаще одного какого-либо вида в высоком титре (более 10^8 КОЕ/мл); 3) иногда отмечается рост микроаэрофилов.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЛАГАЛИЩА.

Изучение некоторых закономерностей распространения аэробной инфекции у женщин детородного возраста имеет важное медицинское и социальное значение. Данные исследований о частоте встречаемости инфекций влагалища и других эпидемиологических данных способны влиять на диагностический и лечебный процесс, поскольку проблема дифференциальной диагностики, течения, лечения и профилактики инфекционных заболеваний нижнего отдела полового тракта женщин, сегодня чрезвычайно актуальна.

4.1. Частота встречаемости аэробного вагинита в клинике ИППП среди женщин, обратившихся к венерологу для обследования.

Изучая частоту встречаемости вульвовагинальных заболеваний в структуре ИППП, нами в клинике института был проведен ретроспективно анализ заболеваемости за 2002 и 2003 годы по амбулаторным картам 543 пациенток репродуктивного возраста (18 - 45 лет), обратившихся к венерологу для обследования (рис. 10).

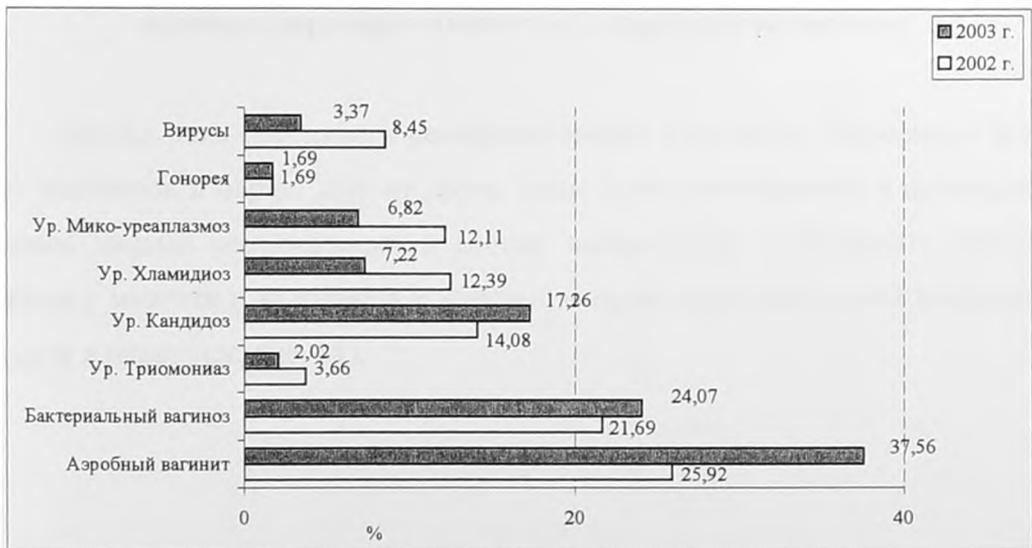


Рис. 10. Частота встречаемости инфекций влагалища среди распространенных ИППП в клинике УрНИИДВиИ за 2002 и 2003 г.г.

Удалось установить, что среди обратившихся женщин с различными жалобами со стороны урогенитальной сферы лидирующее место занимают инфекции влагалища, это аэробный вагинит, его доля в 2002 году составила $25,92 \pm 5,63$ %, а в 2003 году $37,56 \pm 1,04$ %, а истинный бактериальный вагиноз всего лишь $21,69 \pm 5,36$ % и $24,07 \pm 0,93$ %, соответственно.

При анализе полученных результатов, оказалось, что данные по неспецифическим вульвовагинитам входят в статистический уровень значимости до 5 %. Полученные результаты о частоте встречаемости вульвовагинитов в клинике ИПШП несколько отличаются от таковых для гинекологических амбулаторий [Саидова Р. А., 2002, Curzic D., 2002].

Становится очевидным, что аэробный вагинит, наряду с другими инфекциями влагалища, приобретает реальную эпидемиологическую значимость как самостоятельное заболевание. Поэтому крайне важно изучение многих других аспектов характеризующих особую патологию влагалища, как инфекцию, передаваемую половым путем, что может явиться залогом адекватной диагностики, лечения и предупреждения рецидивирования.

4.2. Характеристика микробного спектра отделяемого уретры у мужчин, половых партнеров пациенток с аэробным вагинитом

Изучая роль передачи и реинфицирования аэробными бактериями половых партнеров в парах, друг от друга, нами были сопоставлены и проанализированы данные конфронтации и состава микрофлоры отделяемого передней уретры у мужчин и влагалища у женщин, а также доля совпадений микроорганизмов в парах (см. рис. 11).

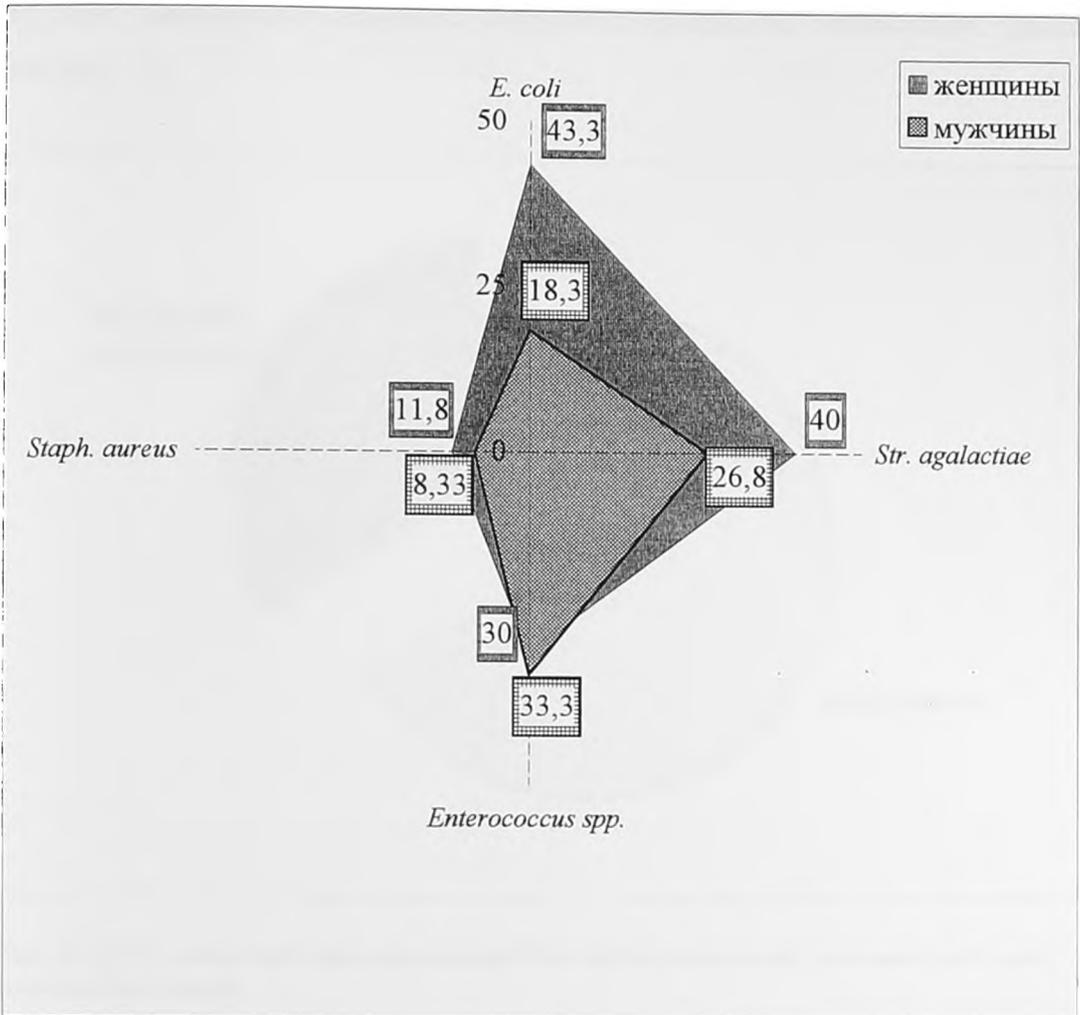


Рис. 11. Частота выявления основных видов условно-патогенных микроорганизмов, возбудителей аэробного вагинита, выделенных в диагностических титрах из половых путей у партнеров в сексуальных парах ($N=60$).

Удалось значимо ($P \leq 0,05$) установить высокую частоту выделения условно-патогенных микроорганизмов у обоих половых партнеров из отделяемого половых путей. В высоких диагностических титрах высеивали: стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*) у 30,0 % женщин и 33,3 % мужчин; энтерококки у 40,0 % и 26,67 %; кишечную палочку у 43,33 % и 18,3 %; золотистый стафилококк у 11,67 % и 8,33 %, соответственно.

Достоверно ($P=0,01$) обнаружено, что в 67 % (в 40 из 60 обследуемых пар сексуальных партнеров) были отмечены совпадения по одновременному при-

сутствию одновидовых аэробных бактерий в отделяемом генитального тракта (см. рис. 12).

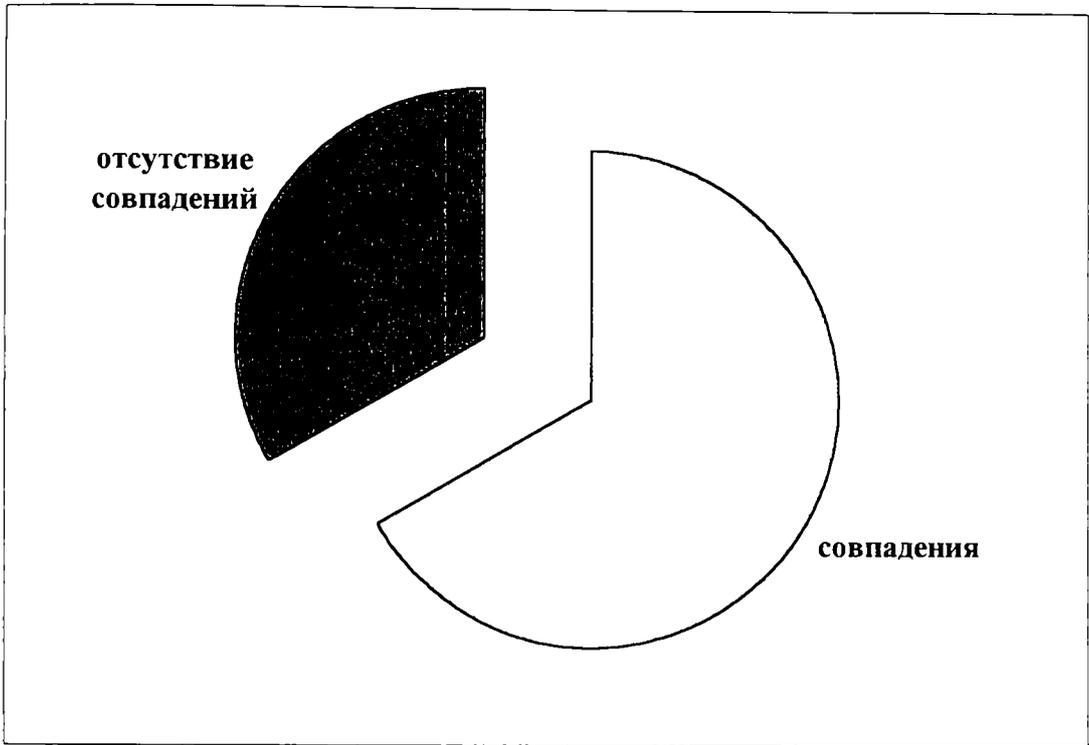


Рис. 12. Доля совпадений одновидовых аэробных микроорганизмов у половых партнеров в сексуальных парах.

Самая высокая доля совпадений 42,5 % обусловлена *Streptococcus agalactiae*, 30,0 % - *Enterococcus spp.*, 22,5 % - *Escherichia coli*. Самая низкая доля совпадений отмечена по *Staphylococcus aureus*, и составила всего 5,0 %.

Выявленные особенности по одновременной одновидовой обсемененности отделяемого мужской уретры и влагалища у половых партнеров, несколько ниже данных, проводимых в акушерской клинике. Так Т. Yamamoto (1999) и D. Suzik (2001) отмечали одновременные совпадения у половых партнеров до 69,2 %, из них совпадения по *Escherichia coli* составили 86,0 % и по *Streptococcus group B* до 92,2 % случаев.

Сопоставив, полученные данные о видовом обсеменении аэробными бактериями половых путей у сексуальных партнеров и данные совпадений по од-

новидовым микроорганизмам, позволили оценить степень бактериального влияния на инфицирование гениталий и возможность заражения друг друга при половом контакте (см. рис. 13).

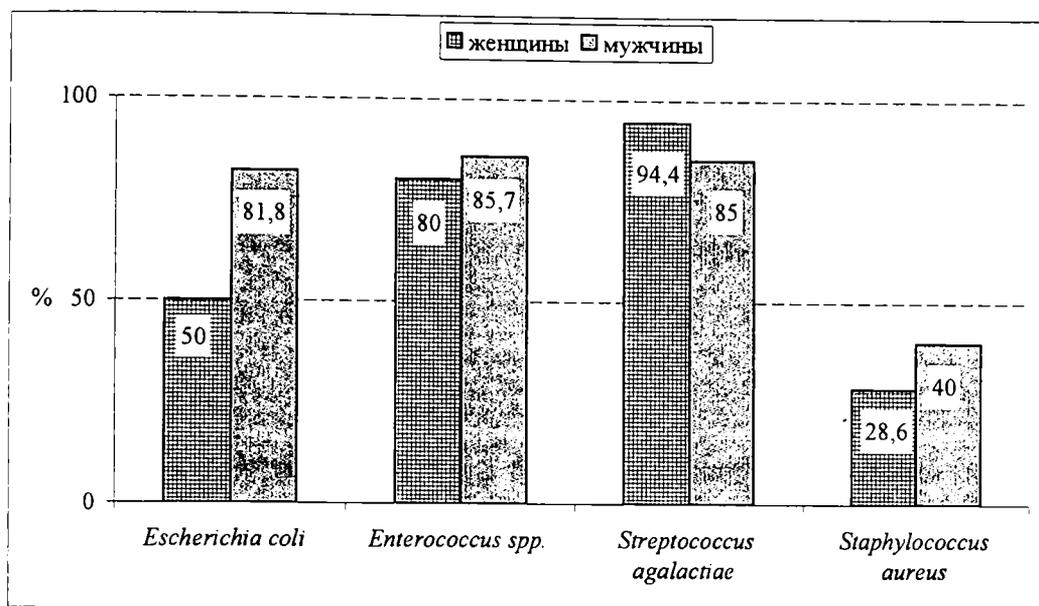


Рис. 13. Степень бактериального влияния обсеменения аэробными бактериями гениталий сексуальных партнеров, на возможность инфицирования друг друга при половом контакте.

Достоверно выявлено ($P=0,05$), что наличие кишечной палочки в микрофлоре влагалища у 18 женщин и микрофлоре уретры у 11 мужчин, приводит к совпадению в 9 случаях. Таким образом, возможна вероятность заражения *Escherichia coli* до 81,8 % мужчин и 50 % женщин. Доказано, что если у мужчины в уретре присутствует *Streptococcus agalactiae*, то в 94,4 % случаев при незащищенном половом контакте, произойдет заражение у 17 из 18 их половых партнерш. Оказалось, что инфицирование энтерококком при половом контакте возможно примерно равноудинаково при, присутствии во влагалище у 15 женщин и уретре у 14 мужчин, совпадения возникают у 12 сексуальных пар одновременно. Патогенные стафилококки имеют меньшую способность к передаче половым путем. Так *Staphylococcus aureus* выявлялся у 7 женщин и 5 мужчин, только у 2 пар встречался одновременно.

В результате проведенного исследования, было установлено (коэфф. Крамера=0,645, $\chi^2=67,922$), что дисбаланс микробного сообщества влагалища у женщины, значимо ($P<0,05$) влияет на персистенцию аэробной микрофлоры в уретре у её полового партнера.

Обнаруженное нами наличие «патогенов» в половых путях у обоих сексуальных партнеров неоспоримо доказывает степень взаимовлияния на присутствие одновидовых бактерий. Установление линейной зависимости при этом, означает, что с ростом обсемененности гениталий выявленными видами микроорганизмов, вероятность инфицирования друг друга при половом контакте высоко значима ($P<0,05$), и более зависима от присутствия «патогенов» в уретре у мужчин ($\gamma = 0,803$), чем во влагалище у женщин ($\gamma = 0,781$). Таким образом, состав микробной обсемененности влагалища непосредственно влияет на бактериальную колонизацию половых путей их сексуальных партнеров, и наоборот.

Резюмируя, можно заключить, что в данном исследовании показана реальная передача аэробных бактерий половым путем, которая может быть обусловлена реинфицированием от не леченого полового партнера.

Одним из основных этапов профилактики распространения ИППП является изучение связи развития инфекции и факторов риска, что дает возможность оценить тенденции сексуального поведения на уровне исследуемой совокупности и разработать эффективные превентивные мероприятия [Кубанова А. А., Лосева О. К., 2000].

4.3. Особенности полового пути передачи аэробного вагинита.

К развитию воспалительного процесса гениталий также предрасполагают некоторые особенности, например: активная сексуальная жизнь и многие поведенческие реакции (наличие постоянного полового партнера или их множества, ритм половой жизни, использование разных видов сексуальной техники, либо частое применение гигиенических процедур, либо их отсутствие длительное время и т.п.).

Стиль сексуальной жизни представляет ключевой фактор в распространении инфекций, передаваемых половым путем. В соответствии с программой борьбы со СПИД и программой борьбы с болезнями, передаваемыми половым путем, разработанными ВОЗ, рекомендуется изучение сексуальной техники для более достоверной оценки риска распространения инфекций [Global program of AIDS and program of STD, 1998]. По мнению L. B. Finer, J. E. Derrick, S. Singh (1999) число половых партнеров, а также свободное сексуальное поведение, оказывают прямое влияние на риск заражения ИППП.

Поведенческие характеристики пациенток мы оценивали на основании ответов опрашиваемых на вопросы анонимного опросника (см. табл. 15). Анкета включала вопросы касаяемо демографических характеристик, личного опыта сексуальных отношений.

Таблица 15

Характеристика сексуального поведения женщин с вульвовагинитами

Изучаемые параметры	Вариация признака в исследуемых группах (p±S _p)			контрольная Здоровые (n=36)	P _t	
	Аэробный Вагинит (n=116)	Бактериальный Вагиноз (n=58)	Урогенитальный Трихомоноз (n=32)		*	#
Половой партнер на момент обследования: постоянный случайный	100,0±0 [#] 0±0	98,28±0,34 1,72±0,34	81,25±1,39* 18,75±1,39*	100,0±0 0±0	0,01	0,07
Средний возраст начала половой жизни, лет	19±0	18±1	19±1	19±1	>0,05	>0,05
Количество половых партнеров всего, от начала половой жизни:						
один	25,86±0,8	27,59±1,17	31,25±1,66	22,22±1,4	>0,05	>0,05
два	18,1±0,71 [#]	25,86±1,15	43,75±1,77	25,0±1,46	>0,05	0,007
от 3 до 5	38,79±0,9 [#]	29,31±1,2	15,63±1,3*	47,22±1,68	0,005	0,003
от 5 до 10	12,07±0,6 [#]	12,07±0,86	3,13±0,62	5,56±0,77	>0,05	0,039
от 10 до 20	5,17±0,41*	5,17±0,58	3,13±0,62	0±0	0,012	>0,05
более 20	0±0	0±0	3,13±0,62	0±0	>0,05	>0,05

Примечания:

1. (p±S_p)- доля наблюдений данного состояния от ответов ± std. ошибка;
2. P_t – значимость различий по t-критерию Стьюдента;
3. * - различия с данными контрольной группы; # - межгрупповые различия.

Анализ данных анкетного опросника показал, что большинство пациенток имели постоянного полового партнера¹ на день обследования, но значимыми были различия только в группе больных с трихомониазом, по сравнению с контрольной группой ($P=0,01$), при межгрупповом сравнении значимо отличалась группа пациенток с аэробным вагинитом ($P=0,07$). Установлено, что средний возраст вступления в половые отношения у женщин, не является ранним и соответствует совершеннолетию, значимых различий не выявлено ($P>0,05$). Обнаружены достоверные различия по количеству «добрачных» сексуальных партнеров (от 10-ти до 20-ти мужчин) в группе женщин с аэробным вагинитом ($P=0,012$), в сравнении со здоровыми. Также в этой группе больных описанный признак, значимо встречался чаще, в отличие от пациенток в группах с трихомониазом и бактериальным вагинозом. Анализируя данные ответов пациенток на вопрос о предпочтении тех или иных типов сексуальных контактов в практике сексуальных отношений, удалось с высокой долей вероятности установить, что сексуальная техника между половыми партнерами отличалась разнообразием. По данным, представленным на рис. 14, видно, что женщины с аэробным вагинитом чаще в сравнении со здоровыми ($P=0,001$) и пациентками из других исследуемых групп ($P=0,048$), более широко практиковали оральные контакты (50,0 %), чуть меньше (25,86 %) анальные контакты.

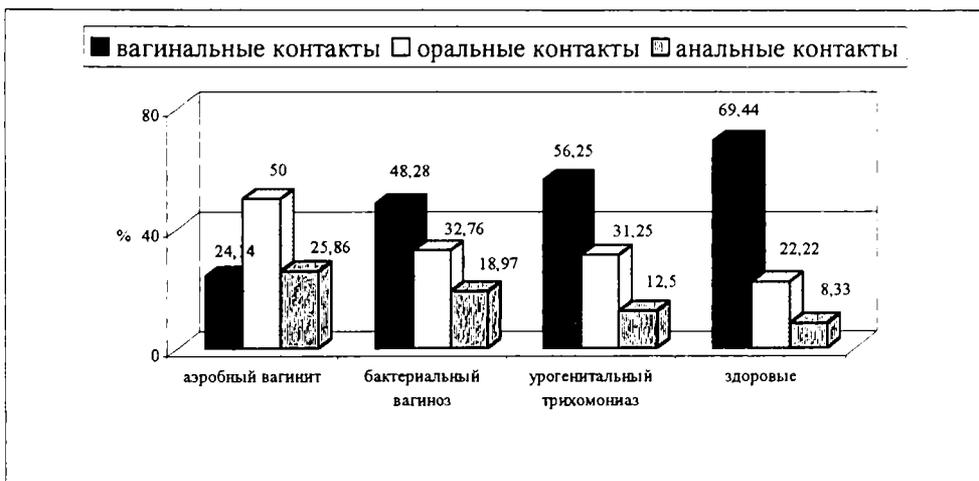


Рис. 14. Типы сексуальных отношений в исследуемых группах ($N=242$).

¹ По данным ВОЗ (2001). один половой партнер в течение трех месяцев, является постоянным.

При бактериальном вагинозе половина женщин (48,28 %) отмечали использование более традиционных видов сексуальных контактов, что значительно отличало эту группу от других сравниваемых групп ($P=0,002$) и контрольной ($P=0,05$). В группе больных трихомониазом значимых различий выявлено не было.

Многофакторный анализ показал среднюю степень корреляционной зависимости исследуемых параметров (коэфф. Крамера = 0,251, при $P=0,001$). Это свидетельствует о том, что на развитие аэробного вагинита оказывает непосредственное влияние преобладание в сексуальных отношениях орального и анального секса.

Таким образом, продемонстрировано значение оральных и анальных половых контактов в обсеменении эпителиальных покровов не характерной для них флоры в развитии бактериальных вульвовагинитов (особенно аэробного вагинита). В то же время, не выявлено существенных различий ($P>0,05$) в группе пациенток с трихомониазом, т.е. на заражение трихомонадами не влияет тип сексуальных контактов.

Подобное «свободное» сексуальное поведение является разновидностью контактно-полового пути передачи аэробных бактерий из других очагов их обитания – ротоглотка, прямая кишка, на слизистую влагалища. Где при «особых» условиях происходит дальнейшая персистенция микроорганизмов и развитие болезни.

4.4. Предполагаемые патогенетические причины развития аэробного вагинита.

Патогенез любого заболевания начинается с какого-либо первичного повреждения (Р. Вирхов) или «разрушительного процесса» (И.М. Сеченов) клеток в той или иной части тела человека. Понимание сущности болезни является неотъемлемой задачей врача, ведущего научную деятельность, поэтому перед ним

стоит первоочередная задача изучить нарушение механизмов индивидуальной защиты организма от «чужеродных» бактерий.

В основе клинической медицины значительная роль в диагностическом процессе отводится изучению биологических жидкостей, таких как кровь, моча, слюна и др. Однако на сегодня, содержимое влагалища, как биологическая жидкость, мало исследовано. Поэтому, изучение биологических, патофизиологических свойств вагинального отделяемого при инфекционных вагинитах, является фундаментальным направлением в научной и практической медицине.

4.4.1. Основные изменения физиологических параметров вагинальной жидкости при инфекциях во влагалище.

Одним из самых чувствительных диагностических параметров, изменяющихся при развитии инфекционного процесса во влагалище, является рН-реакция среды вагинального отделяемого. Маркером присутствия метаболитов анаэробных бактерий служит аминовый тест, предложенный D. Eschenbach (1988). Нами проанализированы изменение величины рН вагинального секрета и наличие аминотеста у 242 пациенток с разными инфекциями влагалища (рис. 15).

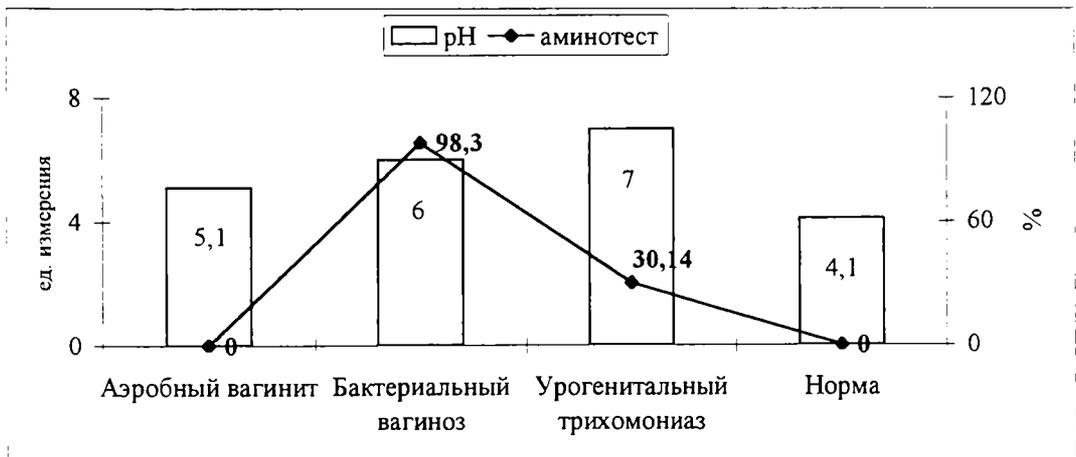


Рис. 15. Величина pH и доля положительных результатов аминотеста в норме и при инфекционных вагинитах.

В группе пациенток с аэробным вагинитом среднее значение рН составило $5,1 \pm 0,0$ при отрицательном аминотесте в 100 % случаев. У пациенток группы бактериального вагиноза (анаэробного дисбиоза) среднее значение рН составило $6,0 \pm 0,6$ при положительном аминотесте в 98,3 % случаев. В группе пациенток с трихомониазом (при смешанном дисбиозе) величина рН зарегистрирована на уровне $7,0 \pm 0,1$ и аминотест был положителен в 30,14 % случаев. В группе нормоценоза у пациенток отмечено среднее значение рН было $4,1 \pm 0,0$ при отрицательном аминотесте в 100 % случаев, т.е. отклонений нормы не отмечено. Выявлены достоверные ($P \leq 0,05$) межгрупповые различия по аминотесту во всех группах. По величине рН различия в группах пациенток оказались высоко значимыми, между первой и второй группами ($P=0,001$), и первой и третьей группами ($P=0,02$).

Таким образом, наши исследования свидетельствуют, что аэробный дисбиоз имеет кислотность влагалища, близкую к нормальной и это предполагает размножение качественно иной микрофлоры, в отличие от анаэробного дисбиоза, при котором одновременно наблюдается существенное ощелачивание влагалищной среды и выделение летучих аминов при добавлении 10,0 % КОН к отделяемому. Установленная величина рН при бактериальном вагинозе и уrogenитальном трихомониозе не противоречит данным, описанным в литературе [Chandeying V., Skov S., Kemarunmanus M. et al., 1998].

Можно заключить, что исследуемые параметры вагинальной жидкости характеризуют разные патологические состояния. Это указывает на этиологическое и клиническое различие при наблюдаемых видах дисбиозов влагалища.

4.4.2. Особенности реактивности слизистой влагалища при аэробном вагините.

В случае внедрения патогенов инфекционной природы роль иммунных механизмов на первых порах состоит в срочном ограничении их размножения и распространения. Это достигается благодаря включению факторов естествен-

ной резистентности, которые активируются самими микроорганизмами и их продуктами, поэтому в дальнейшем защита строится на сочетании факторов естественной неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета. Любые нарушения механизмов иммунного ответа, несомненно, делают организм более восприимчивым к возбудителям инфекционных болезней, в том числе к условно-патогенным и слабопатогенным.

Обнаружение уязвимого звена среди физиологических факторов, приводящих к нарушениям в иммунной системе, становится решающим моментом для поиска путей коррекции развившейся патологии.

Особенности неспецифической резистентности слизистой влагалища

Слизистая оболочка любого органа, в том числе и влагалища, исполняет роль не только факторов механической защиты, но и обладает некоторыми ферментативными свойствами, которые уменьшают возможность проникновения возбудителя в организм. Одним из таких ферментов, обладающих антимикробным действием, является лизоцим, который разрушает клеточную стенку бактерий.

Определение концентрации лизоцима (антибактериального фермента) в вагинальной жидкости имеет большое значение в комплексной оценке местного иммунного статуса, т.к. его уровень (содержание) характеризует пролиферативную активность системы фагоцитарно-макрофагальной защиты. А от состояния неспецифических защитно-приспособительных механизмов зависит исход начальной стадии инфекционно-воспалительного процесса при внедрении патогена.

Изучение показателей количественного присутствия лизоцима, в отделе из влагалища у пациенток во всех исследуемых группах показало, что распределение значений подчинялось нормальному.

При инфекционных вагинитах были выявлены статистически значимые различия по концентрации лизоцима в вагинальном секрете. Согласно данным критерия t , следует, что в совокупности вагинальных инфекций, вероятность получить наблюдаемые различия в группах, относительно контрольной, не больше 5 %. Значение критерия $F =$ при $p=0,001$, показало, что различия статистически значимы, следовательно, каждая выборка независима от остальных (см. табл. 16).

Таблица 16

Количество лизоцима вагинальной жидкости
у пациенток с инфекциями влагалища и в норме

количество лизоцима (мкг/мл)	Вариация признака в исследуемых группах			контроль	t	*P _t
	АВ (n=11)	БВ (n=12)	УТ (n=13)	НОРМА (n=15)		
($\mu \pm \sigma$)	12,3±2,3	6,7±3,8	71,6±23,9	10,0±2,2	- 2,584 2,830 - 9,963	P _{АВ} = 0,016 P _{БВ} = 0,009 P _{УТ} = 0,001
<u>M</u> (l)	<u>12,4</u> (10,8-13,8)	<u>5,4</u> (4,3-9,1)	<u>74,0</u> (57,2-86,0)	<u>10,0</u> (8,8-11,2)		
**P _F	0,001					

Примечания:

1. ($\mu \pm \sigma$) – среднее значение по совокупности \pm std. отклонение;
2. M – медиана
3. (l) – границы доверительного интервала (при 95 %);
4. *P_t – значимость различий с контрольной группой по t-критерию Стьюдента;
5. **P_F – межгрупповые различия по критерию F (дисперсионный анализ множественных сравнений).

Среднее значение антибактериального компонента при аэробном вагините составило $12,3 \pm 0,6$ мкг/мл ($P=0,016$), при бактериальном вагинозе $6,7 \pm 1,1$ мкг/мл ($P=0,009$), а при урогенитальном трихомониазе отмечалось резкое увеличение концентрации лизоцима $71,6 \pm 6,6$ мкг/мл ($P=0,001$).

В контрольной группе (у здоровых женщин) среднее значение показателя по лизоциму составило $10,0 \pm 0,7$ мкг/мл, что значимо отличало ее от других групп сравнения.

Таким образом, следует, что в ответ на специфическое воспаление (при трихомониазе) происходит резкое усиление лизоцимной активности клеток

эпителия влагалища, и наоборот слабой её активации при аэробном вагините, и подавлением этой активности при бактериальном вагинозе.

Характерные особенности иммунного ответа слизистой влагалища

Одним из возможных механизмов индукции специфического иммунного ответа на проникновение антигена, является биосинтез антител. Уникальность появления антител заключается в том, что они способны взаимодействовать только с тем антигеном, который стимулировал их образование.

Сравнительный анализ состояния иммунологической специфичности слизистой влагалища на предмет содержания секреторного иммуноглобулина А (sIgA), выявил ряд особенностей.

При аэробном вагините среднее значение содержания sIgA составило $189,7 \pm 28,2$ мкг/г, при бактериальном вагинозе – $225,6 \pm 11,5$ мкг/г, при трихомониозе – $183,9 \pm 67,7$ мкг/г, тогда как у здоровых женщин – $305,5 \pm 64,4$ мкг/г.

Полученные данные свидетельствуют, что инфекционные вагиниты сопровождаются неоднородными изменениями в системе местного иммунитета слизистой, обусловленного снижением продукции секреторного компонента иммуноглобулина А. При сопоставлении полученных данных, статистически значимых различий средних величин концентрации sIgA во влагалищном отделяемом у женщин с инфекциями, выявлено не было.

Тогда была проанализирована частота выявления показателей, резко отличных от нормальных значений (за норму были приняты величины в интервале от 60 до 400 мкг/г белка). В таком случае около половины пациенток с заболеваниями влагалища имели показатели sIgA, отличающиеся от нормальных.

Было отмечено преобладание отклонений в сторону снижения уровня sIgA, причем доля низких значений в сравниваемых группах достоверно не отличалась и составила 26,5 % при аэробном вагините, 37,5 % при бактериальном вагинозе и 46,6 % при трихомониозе. Однако, у женщин с бактериальным ваги-

нозом и трихомониазом снижение sIgA было более выраженным, чем у пациенток с аэробным вагинитом (среднее значение низких величин составило $28,9 \pm 4,7$ мкг/г и $19,2 \pm 7,2$ мкг/г соответственно, против $36,7 \pm 4,1$ мкг/г, $P < 0,05$). У обследуемых без патологии влагалища доля сниженных величин была достоверно ниже и составила 8,3 %. Повышение содержания sIgA наблюдали значительно реже, межгрупповых отличий не обнаружили (в группе больных аэробных вагинитом – 16,3 %, бактериальным вагинозом – 3,1 %, трихомониазом – 18,8 %, без патологии влагалища – 16,7 %). Распределение показателей в группе здоровых женщин по форме кривой было близко к нормальному с одним пиком в интервале 100-150 мкг/г. При патологии показатели sIgA в пределах нормы распределялись аналогичным образом.

Для уточнения характера и степени зависимости клинического течения вагинитов от уровня sIgA во влагалищном отделяемом провели сравнительный анализ признаков, характеризующих «*Status locales*» в группах пациентов с низкими и нормальными значениями показателей. При этом оценивали жалобы, предъявляемые пациенткой; выраженность воспалительной реакции слизистой оболочки; количественные и качественные характеристики отделяемого; результаты микроскопического и микробиологического исследований. Наиболее выраженные отличия были выявлены в группе аэробного вагинита (рис. 16).

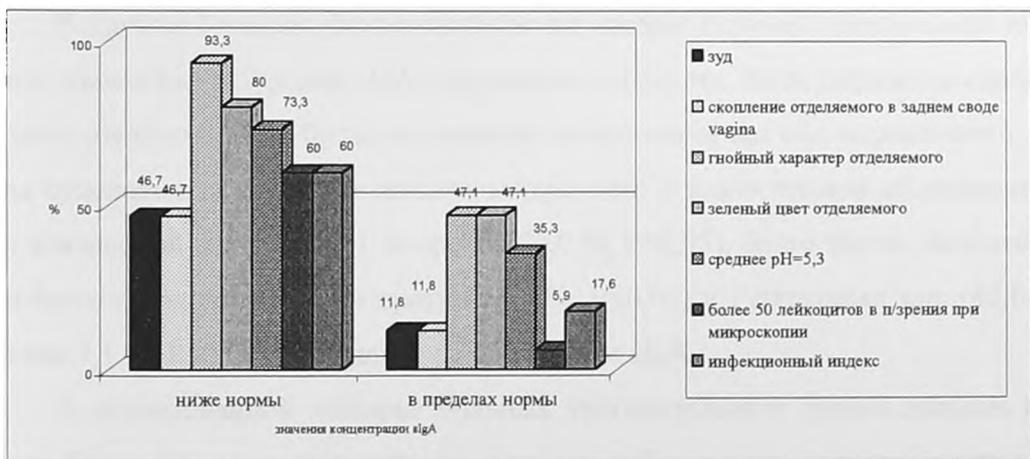


Рис. 16. Характер и степень зависимости клинического течения аэробного вагинита от степени содержания sIgA в вагинальном секрете.

Снижение содержания sIgA в отделяемом из влагалища сопровождалось следующими клиническими особенностями. Такие пациентки в 4 раза чаще предъявляли жалобы на зуд (46,7 % против 11,8 %, $P < 0,05$). У значительно большего числа женщин (46,7 % против 11,8 %, $P < 0,05$) наблюдали скопление отделяемого в заднем своде, что расценивается как следствие его депонирования при выраженной экссудации. При визуальном исследовании отделяемого в 2 раза чаще отмечался его гнойный характер (93,3 % против 47,1 %, $P < 0,05$), в 1,7 раза чаще зеленый цвет (80,0 % против 47,1 %, $P < 0,05$). Измерение кислотно-щелочного равновесия в отделяемом выявило более кислую реакцию среды: значения pH не превышающие 5,3 были определены в 73,3 % исследований против 35,3 % в сравниваемой группе, $P < 0,05$. При микроскопии мазка у 60,0 % этих женщин насчитывали более 50 лейкоцитов в поле зрения, тогда как лишь у 5,9 % пациенток с сохраненным нормальным уровнем sIgA регистрировался лейкоцитоз ($P < 0,01$).

Анализ результатов микробиологического обследования показал увеличение инфекционного индекса: у таких пациенток в 3,4 раза чаще одновременно выявляли больше 3 видов бактерий в диагностически значимых количествах (60,0 % против 17,6 %, $P < 0,05$), в том числе в 3,8 раза чаще *Corynebacterium spp.*, и в 2,8 раза чаще *Streptococcus agalactiae* ($P < 0,05$).

В группе больных бактериальным вагинозом отличия клинической картины, зависящие от уровня sIgA влагалищного секрета, были выражены слабее. Можно отметить лишь большую частоту констатации врачом выраженного запаха отделяемого, косвенно свидетельствующего о значительной обсемененности анаэробной флорой (90,1 % против 50,0 %, $P < 0,05$), более частое выделение *Gardnerella vaginalis* (100 % против 78,6 %, $P < 0,05$) и *Peptococcus spp.* (40,0 % против 7,1 %, $P < 0,05$) у пациенток с дефицитом sIgA.

В исследованной выборке больных урогенитальным трихомониазом какие-либо особенности клинического течения заболевания, ассоциированные с низким содержанием sIgA, установлены не были.

Таким образом, выявлено, что селекция аэробных микроорганизмов происходит при подавлении местного гуморального иммунитета ($P < 0,05$) и слабой неадекватной активацией лизоцима клетками вагинального эпителия ($P < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о значимой роли sIgA в предотвращении развития нейтрофилзависимой воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища при инфицировании аэробными бактериями, менее выраженном влиянии sIgA на развитие патологического процесса при бактериальном вагинозе, и низкой степени участия секреторного иммунитета в защите от такого специфического возбудителя как *Trichomonas vaginalis*.

Исходя из полученных данных, следует предположить, что снижение секреции sIgA при инфекционных заболеваниях влагалища в значительной мере связано с недостаточно успешным функционированием клеток эпителия в патологических условиях, что подтверждается "обратной" индукцией лизоцимальной активности и, таким образом, происходит ускользание от иммунного ответа. Становится очевидным, что состояние местного иммунитета играет важную роль в поддержании оптимальных физиологических условий, а также в патогенезе инфекционных заболеваний влагалища.

Проведенным исследованием мы доказали, что аэробный вагинит сопровождается особенностями не только бактериологии отделяемого из влагалища, но и анамнеза, клиники, микроскопии, а также протекает на фоне особенных изменений местных иммунных факторов защиты от патогенов. Поэтому, было бы правомерным характеризовать аэробный вагинит, как самостоятельное заболевание.

Выявленные дефекты достаточного присутствия антител sIgA и неспособность слизистой влагалища в должной мере противостоять патогену, не вырабатывая лизоцим, значительно усиливают риск заболевания не только аэробным вагинитом. Таким образом, оценка развивающегося аэробного воспалительного процесса в нижнем отделе генитального тракта женщины (влагалище), с позиций иммунного ответа сложна. Проведенные нами исследования доказы-

вают, что среди так называемых неспецифических вагинитов необходимо дифференцировать вагиниты, обусловленные пролиферацией аэробной условно-патогенной микрофлоры. Их диагностика до настоящего времени была ограничена. Но именно знание особенностей иммуногенеза и бактериальной обсеменности влагалища при патологических симптомах заболевания, должны исключать эмпирический подход к лечению возникшего типа воспаления. Следовательно, подход к лечению пациенток с аэробным вагинитом должен отличаться от общепринятого при неспецифических вагинитах, тем более при бактериальном вагинозе и трихомониазе.

ГЛАВА 5. МЕТОДИКА САНАЦИИ АЭРОБНОГО ВАГИНИТА, У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Главным принципом лечения вульвовагинальных инфекций является индивидуальный подход к больному, основанный на тщательном анализе анамнеза и всестороннем клиническом и лабораторном обследовании. В основу рациональной терапии положен принцип воздействия на этиологический фактор, восстановление микрофлоры влагалища после лечения и предупреждение рецидивов [Баткаев Э. А. и др., 2002]. Этот принцип сочетает в себе препарат, созданный за рубежом, еще в начале 80-х годов двадцатого столетия и внедрен в лечебную практику, под названием **СолкоТриховак**, для иммунотерапии трихомониаза у женщин [Рютгерс Х., 1982]. СолкоТриховак - это сухая вакцина, содержащая лиофилизат инактивированных, морфологически измененных (абберантных) штаммов *Lactobacillus acidophilus*, изолированных из влагалища женщин, больных урогенитальным трихомониазом. Механизм действия вакцины заключается в индукции выработки антител против абберантных штаммов лактобактерий. Вакцина Солко Триховак разрешена к применению в России (РЛС, Москва, 2002г, регистрационный № 010517/30.10.98).

Этот препарат, хорошо зарекомендовал себя при лечении пациенток с трихомониазом и бактериальным вагинозом [Земцов М. А., Чеботарев В. В.,

1996; Баткаев Э. А., 2001]. Обычно лечение проводят после окончания основного курса антибактериальной терапии, что служит своего рода позитивным фоном, увеличивающим эффективность saniрующих средств.

Для местной терапии аэробной инфекции нами был выбран антибактериальный препарат фузидовой кислоты с коммерческим названием - фуцидин, в виде 2 % крема, разрешенный к применению в России (РЛС, Москва, 2002г, регистрационный № 011114/27.05.99).

Фузидиевая кислота (ФК) – $C_{31}H_{48}O_6 \times \frac{1}{2} H_2O$ по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом. Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* [Reynolds J. I. F., 1996]. Антибактериальный эффект ФК основан на ингибировании синтеза белков бактериальных клеток, обладает бактериостатической, а в очень высоких дозах бактерицидной активностью. Спектр антимикробной активности ФК уникален: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus spp.*, а в отношении *Escherichia coli* минимальная подавляющая концентрация (МПК) препарата должна превышать 100 мг/л [Garcia-Rodriguez J. A., 2003]. Это позволило нам применить данное лекарственное вещество при аэробном вагините, так как фуцидин непосредственно влияет на этиологический фактор (аэробные бактерии). Другим моментом послужило то, что у ФК имеется большой спектр лекарственных форм для местного применения (мазь, крем, гель). Кроме того, ФК при местном применении отличается хорошей проникающей способностью в ткани (2,3 %), резорбтивный эффект незначителен [Белькова Ю. А., 2002]. По данным К. Bendtzen (1990) описано, что ФК помимо антибактериального, обладает слабым иммунным эффектом.

5.1. Комплексный метод лечения аэробного вагинита.

Сроки проведения терапии.

В исследование по сравнительной оценке проводимого лечения были включены 66 пациенток с аэробным вагинитом. Основной задачей нашего ис-

следования, было установить клиническую, бактериологическую и иммунологическую эффективность (одного из принципиально отличных от традиционно применяемых в терапии бактериальных инфекций влагалища способов лечения) комплексной терапии препаратом Солко Триховак и антибактериальным воздействием фузидиевой кислоты на патогенные аэробные бактерии.

Итак, способ лечения аэробного вагинита состоял из одновременной вакцинации Солко Триховак и местной терапии (интравагинального введения) 2 % крема фуцидин (крем – водно-масляная композиция). Пациентки с аэробным вагинитом (66 больных) получали в течение 10 дней местное лечение фуцидином, в виде 2 % крема, а в качестве дополнения к этому лечению половине пациенток одновременно применялся СолкоТриховак (33 чел.), в соответствии с планом простого слепого рандомизированного исследования. Вакцинация состояла из 3 инъекций по 0,5 мл внутримышечно с интервалом в 2 недели.

Процедура местной терапии проводилась следующим образом: влагалище обрабатывали методом эвакуации выделений со стенок влагалища больной путем механического их удаления сухим ватным либо марлевым тампоном. Затем во влагалище вводили стерильный тампон (СТ), содержащий необходимое количество (0,5 г.) 2 % крема фуцидин. Подобную процедуру проводили 2 раза в день в течение 10 дней.

5.2. Оценка клинико-лабораторной эффективности применяемых методов терапии у пациенток с аэробным вагинитом.

Контроль излеченности проводили через месяц после окончания лечения, т.к. согласно иммунным реакциям, только к этому времени возможно накопление антител в вагинальном секрете.

На контрольное обследование, через один месяц после окончания лечения, явились 62 женщины из 66, что составило 94,0 %.

Критериями излеченности были:

1. отсутствие симптомов и клинических проявлений вульвовагинальной инфекции;
2. отсутствие патогенов при микроскопическом и бактериологическом исследовании выделений или их количество не превышало 10^3 КОЕ/мл вагинального отделяемого;
3. положительная динамика показателей местной иммунной защиты.

В табл. 17 приведены результаты общей клинической эффективности лечения в сравниваемых группах.

Таблица 17

Общая сравнительная клиническая эффективность лечения
больных с аэробным вагинитом

Результат лечения	Исследуемый признак (абс./ (p±S _p)/ l)	
	«комплексное» (n=31)	«монотерапия» (n=31)
Эффективно	29 / (93±5) / 78-99	21 / (68±8) / 49-83
Не эффективно	2 / (6±5) / 1-22	10 / (32±8) / 17-51
P _{χ²}	0,043	

Примечания:

1. абс. - число наблюдений в совокупности
2. (p±S_p) – доля от общей численности группы ± std. ошибка
3. l – границы доверительного интервала
4. χ^2 - рассчитывали по критерию Мак-Нимара

Уже через месяц после окончания терапии были достигнуты достоверные (P=0,043) положительные результаты проводимого лечения.

В группе «комплексного» лечения результат терапии был высокоэффективным у 29 (93,0 %), процент рецидивов равнялся 6,0 %. В группе «монотерапии» процент выздоровлений составил 68,0 %, а рецидивов 32,0 %. Таким образом, предложенный способ комбинированной терапии оказался, исходя из клинической оценки, более эффективным, по сравнению с монолечением.

5.2.1. Динамика восстановления микробиоценоза влагалища после проводимой терапии аэробного вагинита

Нами была проведена оценка эффективности комплексной терапии по результатам микроскопических и бактериологических методов диагностики после лечения в сравниваемых группах.

Таким образом, мы проанализировали и сопоставили данные полученных результатов микроскопической картины окрашенного мазка отделяемого из влагалища до и после проводимой терапии. Результаты проведенного исследования представлены в табл. 18.

Таблица 18

Изменение данных микроскопического исследования ВЖ у пациенток с аэробным вагинитом при сравниваемых способах терапии

тип микроценоза	Вариация исследуемого признака, абс./ (p±Sp) / l			
	«комплексная терапия» (n=31)		«монотерапия» (n=31)	
	До Лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I (нормоценоз)	-	29/(93±5)/78-99	-	15/(48±9)/30-67
II (промежуточный)	1/(3±3)/0-17	-	2/(6±5)/1-22	5/(16±7)/6-34
III (дисбиоз)	-	-	-	1
IV (вагинит)	30/(97±3)/83-100	2/(6±5)/1-22	29/(93±5)/78-99	10/(32±8)/17-51
P_{χ^2}	≤0,05			

Примечания:

1. абс. - число наблюдений в совокупности;
2. (p±Sp) – доля от общей численности группы ± стд. ошибка;
3. l – границы доверительного интервала
4. χ^2 - рассчитывали по критерию Мак-Нимара

Установлено, что в группе «комплексной» терапии микроскопическая картина вагинального мазка изменилась в сторону выздоровления (нормоценоз у 29 (93,0 %) пациенток после лечения), по сравнению с микроскопией до лечения (вагинит у 30 (97,0 %) больных женщин).

По данным табл. 19, следует, что в группе «комплексного» лечения достигнуты достоверно лучшие результаты терапии ($P \leq 0,05$), чем в группе с «монотерапией». Это, по нашему мнению, обусловлено влиянием сочетания антибактериального и иммунологического воздействия предложенного комплекса.

Полученные результаты по эрадикации патогенных возбудителей, выявили следующее (см. рис. 17).

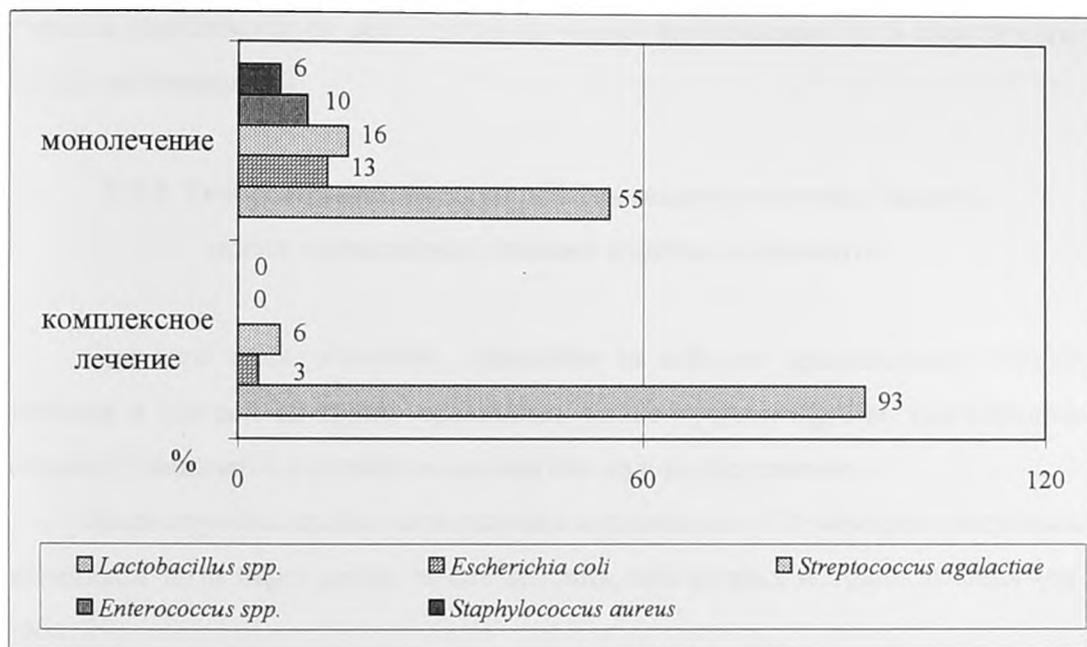


Рис. 17. Степень эрадикации патогенных возбудителей после лечения аэробного вагинита при разных способах терапии.

После лечения в обеих группах высевались *Streptococcus agalactiae* (у 6,0 % и у 16,0 % пролеченных), *Escherichia coli* (у 3,0 % и 13,0 % пролеченных), *Staphylococcus aureus* (только у 6 % в группе «монотерапии»), *Enterococcus spp.* (только у 10,0 % в группе «монотерапии»). В значительной степени, после лечения, в обеих группах увеличился рост лактатобразующей микрофлоры - *Lactobacillus spp.* и соответствовал 93,0 % и 55,0 % пролеченных в каждой из групп.

Следовательно, результаты комплексного лечения значительно лучше таковых при местной монотерапии антибактериальным препаратом, так как дос-

тигнута полная эрадикация патогенных микроорганизмов и возобновлена селекция нормальной микрофлоры (*Lactobacillus spp.*) в высоких диагностических титрах. Из вышеизложенного следует, что сочетание лекарственных препаратов (Солко Триховак и 2 % крема Фуцидин) оказалось более эффективным лечением аэробной инфекции.

В соответствии с Европейским руководством по клинической оценке применения лекарственных препаратов (1996 год), эффективность этиотропной терапии оценивается по результатам не только клинических, но и иммунологических исследований.

5.2.2. Реабилитация показателей локальной иммунной защиты после проведенной терапии аэробного вагинита.

Для того чтобы выяснить, одинаково ли действие применяемых методов терапии в каждой из групп, сравнивали концентрацию sIgA во влагалищном секрете у пациенток с аэробным вагинитом до и после лечения.

Были изучены пробы вагинального отделяемого у 35 женщин с аэробным вагинитом до и через месяц после лечения, при разных методах лечения (см. табл. 19).

Таблица 19

Изменение концентрации sIgA (мкг/г белка) больных аэробным вагинитом при разных способах терапии

	Исследуемый признак ($\mu \pm S_x$)		P_n
	«комплексная» (n=18)	«монотерапия» (n=17)	
До лечения	166,2 \pm 54,2	97,1 \pm 20,2	>0,05
После лечения	321,2 \pm 91,1	171,3 \pm 64,8	0,019
P_T	0,05	>0,05	

Примечания:

1. ($\mu \pm S_x$) – среднее значение по совокупности \pm std. ошибка среднего;
2. P_n – значимость различий по критерию Н (Крускала-Уоллиса)
3. P_T – значимость различий по критерию Т (Манна Уитни)

После разделения пациенток в группы по методу лечения, оказалось, что средние значения концентрации sIgA во влагалище у этих пациенток различны, но значимых различий при этом не выявлено ($P > 0,05$), значит исходные состояния принадлежат к одной совокупности (значения медианы приблизительно равны ($M_{\text{компл.}} = 83,6$ мкг/г и $M_{\text{моно}} = 84,1$ мкг/г). т.е. являются составляющими однородной группы пациенток с аэробным вагинитом.

Использование разных методик лечения аэробного вагинита в подобранных группах больных, показало хороший иммунологический эффект. Отмечено достоверное увеличение показателей концентрации sIgA в вагинальном отделяемом относительно исходного ($P = 0,019$). Так, через месяц после окончания лечения, концентрация sIgA во влагалищном секрете, обусловленная применением комплексной терапии, составила $321,7 \pm 91,1$ мкг/г ($P < 0,05$) и $171,3 \pm 64,8$ мкг/г при монолечении ($P > 0,05$).

Иммунологическое исследование установило, что применение в лечении аэробного вагинита вакцины Солко Триховак и 2 % крема Фуцидин интравагинально, способствует значительному повышению (в 2 раза) концентрации секреторных иммуноглобулинов А в вагинальном секрете, по сравнению с применением антибактериальной монотерапии. Полученные результаты указывают на то, что включение в комплекс лечения таких больных препарата Солко Триховак, позволяет усилить эффект антибактериального воздействия на патоген, персистирующий во влагалище и одновременно служить методом (способом) профилактики рецидивов, так как отмечены хорошие отдаленные результаты.

В этом исследовании эффект комплексной терапии показан особенно очевидно. Вышеизложенные данные указывают на то, что включение в комплекс лечения больных аэробным вагинитом препарата Солко Триховак, позволяет повысить эффективность антибактериальной терапии инфекций влагалища и одновременно быть основополагающим к снижению риска развития рецидивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность поиска новых методов диагностики и терапии инфекций влагалища определяется высокой распространенностью этих нозологий [Raxton L. A., Sewankambo N., Gray R. et al., 1998], устойчивостью этиологических агентов к применяемым антибактериальным средствам [Reid G., Bruce A. W., Cook R. L., Llano M., 1990; Moyo S. R., Maeland J. A., Munemo E. S., 2001]. Вследствие чего, изменяются фенотипические особенности микроорганизмов, т.е. симптомы заболевания и клиническая картина [Тютюник В. Л., 2002].

Следуя поставленным задачам, нами были исследованы и проанализированы полученные данные клинико-микроскопических, микробиологических и иммунологических методов исследования течения инфекций влагалища и выявлены характерные отличительные особенности.

После детального анализа микробного спектра отделяемого влагалища у 242 пациенток, обратившихся для обследования в УрНИИДВиИ, было установлено, что условно-патогенные микроорганизмы, такие как, *Escherichia coli*, стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*), стрептококки группы D (*Enterococcus spp.*) и коагулазопозитивные стафилококки (*Staphylococcus aureus*), могут самостоятельно вызывать воспалительный процесс в нижнем генитальном тракте женщины.

Используя многофакторный подход в дифференциальной диагностике вульвовагинитов, нам удалось значимо ($P < 0,05$) установить, что присутствие вышеперечисленных аэробных микроорганизмов в вагинальном биотопе способствует развитию самостоятельного патологического процесса, с характерными особенностями анамнеза (в т.ч. полового), клинической картины, микроскопии вагинального отделяемого и нарушениями местных систем противoinфекционной защиты. Это заболевание должно быть отдифференцировано от других неспецифических вагинитов, и в том числе от бактериального вагиноза, т.к. отличается от них по эпидемиологическим, клинико-анамнестическим,

микроскопическим, микробиологическим и иммунологическим характеристикам.

Нами поддержано предложение некоторых зарубежных авторов [Donders G. G. G. et al., 2002] называть этот патологический дисбиоз влагалища **аэробным вагинитом**, т.к. в его этиологии принимают участие факультативно-аэробные бактерии, а патологический процесс имеет ярко выраженный воспалительный характер слизистой.

Частота встречаемости вульвовагинальных заболеваний в клинике ИППП (УрНИИДВиИ) оказалась несколько иной, чем её описывают для акушерско-гинекологических учреждений [Прилепская В. Н. и др., 2002]. Удалось установить, что среди обратившихся женщин с жалобами на вагинальные расстройства, лидирующее место занимает аэробный вагинит - его доля составляет от 26 % до 38 %, а бактериальный вагиноз, который обычно лидирует среди вагинитов, диагностируется чуть более 20 %. Мы объясняем этот факт пренебрежением критериями R. Amsel (1984) при дифференциальной диагностике вульвовагинальных заболеваний.

Приведем наблюдения из практики.

Пример 1.

Больная Г. (а/к № 10567), 32 лет, замужем. Обратилась в поликлиническое отделение УрНИИДВиИ самостоятельно с жалобами на постоянные выделения из половых путей, не имеющие запаха. При активном расспросе изредка отмечает диспареунию. Подобные симптомы беспокоят в течение одного года. По данному заболеванию неоднократно обращалась за медицинской помощью. Выставлялся диагноз бактериального вагиноза. Первоначально для лечения назначался метронидазол, при последующих обращениях цифран.

Из анамнеза: имеет соматические заболевания – хронический пиелонефрит, фурункулез; гинекологические – хронический аднексит, эрозия шейки матки с 1996 года.

Венерические заболевания отрицает.

При осмотре наружные половые органы без анатомических особенностей, слизистая вульвы физиологической окраски, уретра не изменена. Слизистая шейки матки без специфических высыпаний, отделяемое цервикального канала слизисто-прозрачное. Слизистая влагалища слабо диффузно-гиперемирована, отделяемое умеренное, зеленого цвета, без запаха.

При исследовании вагинального отделяемого $\text{pH} = 5,3$; взаимодействие с 10 % КОН (аминотест) - отрицательный.

При микроскопии отделяемого влагалища гонококки, трихомонады, дрожжи – не обнаружены; присутствуют единичные «ключевые клетки» в III локализации (влагалище), а количество лейкоцитов соответствует 5-15 в поле зрения; флора обильная разнообразная.

По совокупности признаков выставлен предварительный диагноз: Аэробный вагинит.

Для подтверждения диагноза провели бактериологическое исследование. В посеве вагинального отделяемого обнаружили: *Gardnerella vaginalis* 10^5 КОЕ/мл и *Staphylococcus aureus* 10^6 КОЕ/мл. Нами был подтвержден ранее выставленный диагноз: Аэробный вагинит.

Если мы нарушили бы принцип диагностики согласно критериям Амсела: не провели аминотест и не измерили pH вагинального отделяемого, то по совокупности признаков также ошибочно выставили бы диагноз бактериального вагиноза. Таким образом, при дифференциальной диагностике вульвовагинальных инфекций, нужно обязательно использовать критерии Amsel (1984), на что указывают и зарубежные исследователи [Butylkina R., Hallen A., Domeika M., 2001; Myziuk L., Romanowski B., Johnson S. C., 2003].

Таким образом был унифицирован способ диагностики аэробного вагинита и предложить перечень диагностических признаков, соответствующих этой патологии. Предлагаемый способ диагностики аэробного вагинита наиболее точно характеризует типичные жалобы – зуд, жжение, дизурия, объединяемые под понятием дискомфорта в области половых органов и диспареуния, позволяет вычлнить характерные клинические симптомы воспаления (очаговая или диффузная гиперемия слизистой влагалища) и экссудации (выделения густые и /или вязкие, не пенистые) из нижних половых путей женщины, адекватно оценить микроскопическую картину окрашенного мазка вагинального отделяемого.

Из изложенного, следует, что при жалобах на явления дискомфорта во влагалище и диспареунию, сопровождающиеся очаговой или диффузной гиперемией слизистой влагалища, густыми, непенистыми выделениями из влагалища, выявлении при микроскопии лейкоцитарной реакции от 10 и более, боль-

шого количества клеток промежуточного эпителия (более 5 слоев) в одном поле зрения, в присутствии единичных форм лактобактерий, при наличии крупнобациллярной кокковой флоры и отсутствия иных специфических клеток (трихомонад, дрожжей, «ключевых»); при рН от 4,5 до 5,5 и отрицательном аминотесте, позволяет доступными и недорогими методами, в короткие сроки установить правильный диагноз и назначить соответствующее адекватное лечение.

Четыре из вышеперечисленных критериев могут являться признаками аэробного воспаления и служить основанием для постановки диагноза аэробного вагинита.

Сущность диагностических критериев (табл. 14 на стр. 71) заключается в совокупности клинических признаков, методов и приемов диагностики для установления диагноза аэробной инфекции влагалища, без бактериологической верификации. Это особенно важно для практического здравоохранения, т.к. не все амбулатории оснащены современными методиками видового и количественного выделения патогенных видов микроорганизмов.

Отвечая на вопрос, почему происходит селекция условно-патогенных микроорганизмов, мы изучили состояние местных факторов антибактериальной защиты. Известно, что механизмам местного иммунитета принадлежит важная роль в противоинфекционной защите, патогенезе и локализации воспалительного процесса [Клименко Б. В., 1987. и др., Кира Е. Ф., 2001].

Однако исследованию факторов местного иммунитета сегодня уделяется меньшее внимание, по сравнению с изучением системных. В иммунный ответ организма сначала включаются неспецифические, а затем специфические механизмы реактивности при развитии воспалительного процесса.

Нами установлено, что у пациенток с инфекционными вагинитами, наблюдаются нарушения местной противомикробной защиты нижнего отдела репродуктивного тракта. Изучая специфический иммунный ответ, удалось выявить снижение концентрации sIgA в вагинальном секрете у больных с аэробным вагинитом ($189 \pm 28,2$ мкг/г) в два раза, а с бактериальным вагинозом ($225,6 \pm 11,5$ мкг/г) и трихомониазом ($183,9 \pm 67,7$ мкг/г) в 1,5 и 2 раза соответст-

венно, в отличие от нормы ($305,5 \pm 64,4$ мкг/г) Эти цифры, насколько их можно сравнивать с более ранними исследованиями (Б. В. Клименко, Е. Ф. Кира, И. М. Нестеров, Х. Рютгерс, 2002) и учитывая различия в методологии, также подтверждают наличие изменений местных систем иммунологической защиты, особенно секреторного компонента IgA. Это свидетельствует о выраженном подавлении способности иммунокомпетентных клеток слизистой влагалища к местному синтезу иммуноглобулинов и отсутствию должной степени компенсаторной дисфункции из периферического кровотока, что не характерно для нормоценоза. Лизоцимная активность вагинального секрета оказалась высокой при трихомониазе $71,6 \pm 6,6$ мкг/мл, против $10,0 \pm 0,7$ мкг/мл в норме. Умеренно активной при аэробном вагините ($12,3 \pm 0,7$ мкг/мл) и угнетенной при бактериальном вагинозе ($6,7 \pm 1,1$ мкг/мл).

Таким образом, можно сделать заключение о том, что женщин, у которых развиваются подобные нарушения местных систем иммунологической защиты, можно выделить в группу риска по развитию дисбиозов влагалища, склонности к рецидивированию и хронизации воспалительного процесса. О том, что развитие рецидивов и хронических форм вульвовагинитов способствуют нарушения как местных, так и общих иммунных состояний указывал в своих исследованиях Е. Ф. Кира (2001).

Немаловажную роль в распространении ИППП, к коим и относятся заболевания, обусловленные «аэробными» бактериями, играет сексуальное воспитание и поведение [Merchat J. S. et al., 1999; Pierce A. et al., 2001]. Изучая данные конфронтации, удалось установить одновременное сочетание одновидовых микроорганизмов у обоих половых партнеров в 40 из 60 обследованных сексуальных пар, что составило около 67,0 %.

Выявленные особенности в практике сексуальных отношений, позволили установить причину проникновения аэробных бактерий в генитальный тракт. Отмечено, что пациентки с аэробным вагинитом практиковали генитально-оральные (50,0 %) и генитально-анальные (25,0 %) контакты чаще, чем больные бактериальным вагинозом, которые указывали на генитальные (48,0 %) и гени-

то-оральные (32,0 %) контакты, в сравнении со здоровыми женщинами (только генитальные в 69,0 % случаев). Таким образом, на обсеменение влагалища УПМ, оказывают влияние особенности сексуальных взаимоотношений между половыми партнерами. Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют том, что при установлении диагноза аэробной инфекции у женщины, необходимо обследование и обязательное лечение её половому партнеру, иначе неизбежно реинфицирование.

Дальнейшей целью проспективного исследования являлась оптимизация методов лечения и профилактики аэробной инфекции влагалища в зависимости от клинико-микробиологических и местных иммунологических особенностей. Так как сегодня не существует единого мнения в назначении терапии (препараты метронидазола внутрь и местно, перорально антибиотики, т.е. множество методов лечения инфекций влагалища) [Rajamanoharan S., Low N., Jones S.B., Pozniak A.L., 1999], но нет дифференцированного подхода в назначении терапии вульвовагинитов. Нами прослежена динамика изменения клинико-лабораторных тестов в зависимости от применяемых методов санации инфекции.

Для лечения бактериальных вагинитов в настоящее время применяются перорально антибиотики – ампициллин, тетрациклин, офлоксацин, эритромицин и др. Однако их эффективность по данным литературы составляет 50,0–65,0 %. Кроме того, при лечении этими препаратами отмечается достоверно большее число рецидивов, возникающих в различные сроки после лечения и достигающих 40,0 % [Нау Р. Е., 1998; Баткаев Э. А. и др., 2002].

Другими препаратами выбора, для лечения инфекций влагалища, являются нитроимидазолы. Эти препараты применяются с начала 60-х годов как антимикробные агенты против бактерий и простейших. При использовании в низких дозах они избирательно воздействуют на анаэробные микроорганизмы. Токсичность нитроимидазолов для аэробных микроорганизмов низка [Липова Е. В., 1996]. Часто при наличии симптомов со стороны вульвы наблюдается

чрезмерное увлечение местными стероидными или противогрибковыми препаратами (без установления причины симптомов) [Haefliger H. K., 1999].

Вместе с тем, при всех вышеперечисленных методах лечения отмечаются рецидивы, возникающие в различные сроки после лечения. У пациенток с рецидивирующим ВВ часто остается не выясненным, вызван ли рецидив тем же микроорганизмом, что и предыдущий эпизод заболевания. По-видимому, это связано с тем, что антибиотикотерапия, ликвидируя условно-патогенные микроорганизмы, часто не создает условий для достаточно быстрого восстановления лактобактерий. Таким образом, проблемы терапии инфекций влагалища, требуют, с одной стороны, совершенствования уже существующих схем и методов лечения, а с другой – диктуют необходимость поиска альтернатив существующим способам санации инфекции.

При изучении клинической эффективности иммунотерапии при аэробном вагините удалось снизить количество рецидивов инфекции в группе «вакцинированных» до 6 %, в сравнении с 32 % у невакцинированных. Также мы наблюдали восстановление нормальной микрофлоры влагалища *Lactobacillus spp.* у 93 % иммунизированных больных женщин.

Приведем наблюдения из практики.

Пример 2.

Больная П. (а/к № 17376), 32 лет, служащая, в браке. Обратилась в клинику УрНИИДВиИ. Выставлен диагноз: Аэробный вагинит. Хроническое течение.

Диагноз установлен на основании клинического и лабораторного обследования (при микроскопии вагинального мазка установлен IV тип (по Кира Е.Ф., 2001), а клиническая картина соответствует воспалительному процессу, согласно нашим критериям).

Проведено: комбинированная вакциноterapia Солко Триховак (по 0,5 мл в/м, трехкратно, 1 раз в две недели) и 10-дневный курс местного интравагинального лечения 2 % кремом фуцидин (два раза в сутки на бактерицидном противовоспалительном тампоне). Побочных явлений от применяемой терапии не отмечено. При повторном посещении врача через две недели после первой инъекции у больной исчезли влагалищные бели, чувство жжения и дискомфорт в половых путях. При контрольном исследовании через месяц после вакцинотерапии клинических данных за воспалительный процесс не наблюдалось, рН регистрировался 4,2, аминотест был отрицателен. Проведение лабораторных тестов показало: нормоценоз при

микроскопии вагинального отделяемого; после проведенного контрольного микробиологического исследования - патогенных микроорганизмов обнаружено не было, присутствовали только *Lactobacillus spp.* в титрах 10^7 КОЕ/мл. На протяжении длительного диспансерного наблюдения (до года) жалоб на патологические выделения из влагалища не отмечала. Успешно была проведена ревакцинация Солко Триховаком (0,5 мл. в/м однократно) через год.

Пример 3.

Больная П. (а/к № 11285), 25 лет, служащая, в браке. Обратилась с жалобами на патологические выделения из половых путей. Выставлен диагноз: Аэробный вагинит. Острое течение.

Лечение вышеописанным способом (комплексная терапия) позволило достигнуть полного выздоровления через месяц после окончания курса вакцинации. В мазках исчезла многочисленная Грам (+) и Грам (-) микрофлора, при клиническом осмотре данные за воспалительный процесс во влагалище отсутствовали, рН вагинального секрета регистрировался на отметке - 4,0, аминотест (-).

Через 8 месяцев после окончания курса терапии, клиническое обследование показало отсутствие инфекционно-воспалительных изменений во влагалище, рН-4,0, А/Т (-). При микробиологическом исследовании вагинального отделяемого, патогенная аэробная микрофлора отсутствует, отмечается присутствие *Lactobacillus spp.* в титрах 10^6 КОЕ/мл.

Результаты исследования показали, что лечение аэробной инфекции влагалища, путем комбинирования иммунизации и местного антибактериального воздействия на патоген, имеет явные преимущества перед применением только местной монотерапии антимикробных препаратов, что обеспечивает индукцию, прежде всего факторов местного иммунитета и непосредственно воздействует на возбудителя заболевания. Это позволяет исключить, либо в значительной степени снизить дозу медикаментозного воздействия на нормальную микрофлору влагалища, а также уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов.

Описанный выше способ лечения аэробного вагинита ранее не применялся, это позволило нам подать заявку на изобретение за №

2003116855/14(017951), получено положительное решение о выдаче патента от 26.05.2004г., приоритет от 05.06.2003г..

Для правильной диагностики и назначения адекватной терапии нами разработан клинко-диагностический алгоритм ведения пациенток с вульвовагинальной патологией в условиях амбулаторного приема, который представлен ниже (рис. 17). Воспользовавшись действиями данного алгоритма, практическому врачу будет легче осуществлять диагностику инфекций влагалища, а применение адекватной терапии позволит снизить количество рецидивов.

Использование клинко-диагностического алгоритма обследования и ведения женщин с неспецифическими вульвовагинитами, позволило нам, еще на первом этапе безошибочно установить предварительный диагноз у 40 % обратившихся к врачу, из множества других оппортунистических инфекций, сопровождающихся подобными симптомами. На заключительном этапе – вероятность установления ошибочного диагноза составила не более 5 %.

Выполняя действия алгоритма и учитывая КДД, врач выставляет диагноз, назначает этиотропную терапию. Это способствует снижению развития рецидивов заболевания и предупреждению реинфекций, что осуществляется путем лечения полового партнера или рекомендациями об использовании методов барьерной защиты.

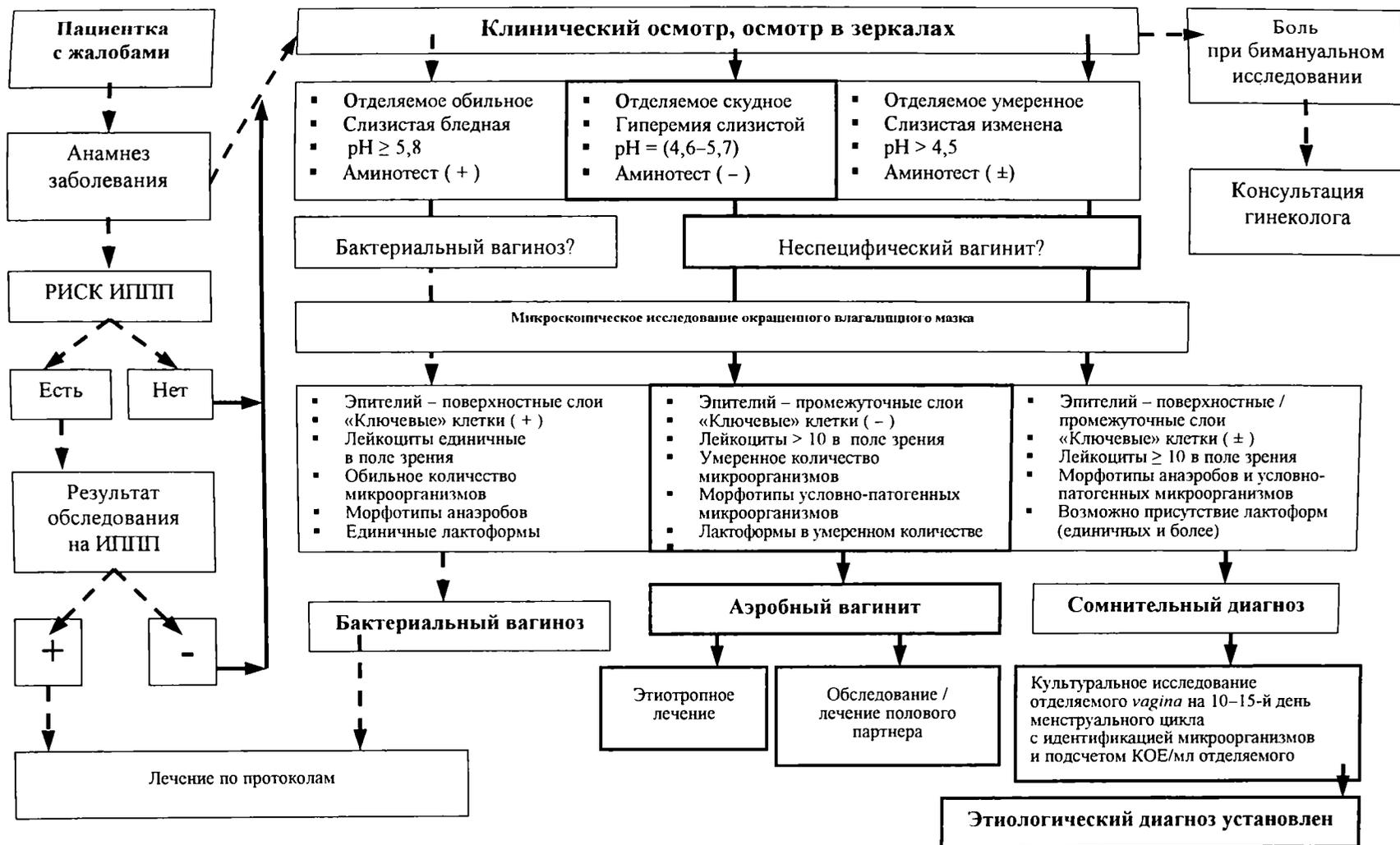


Рис. 5. Алгоритм клиничко-диагностического обследования и ведения женщин с жалобами на выделения из половых путей

ВЫВОДЫ

1. Аэробные условно-патогенные микроорганизмы в диагностически значимых титрах (более 10^{5-7} КОЕ/мл) способны инициировать воспалительный процесс во влагалище у женщин детородного возраста.

2. Аэробный вагинит имеет выраженные клинико-анамнестические, микроскопические и бактериологические отличительные особенности в течении заболевания, что характеризует его как самостоятельную нозологию с частотой регистрации в клинике ИППП от 26,0 % до 38,0 % случаев.

3. Доля совпадений выделения микроорганизмов одного вида из половых путей у сексуальных партнеров достигает 67,0 %. Инфицирование половых путей аэробными бактериями осуществляется при оральных и анагенитальных сексуальных контактах.

4. Нарушения функций в системе локальной защиты слизистой влагалища: сниженная продукция sIgA до $189,7 \pm 28,2$ мкг/г (при условной норме $305,5 \pm 64,4$ мкг/г) и недостаточная индукция лизоцима (всего $12,3 \pm 0,6$ мкг/мл) в вагинальном секрете, приводят к пролиферации аэробных микроорганизмов.

5. Применение вакцины Солко Триховак в комплексе с 2 % кремом фуцидин интравагинально повышает клиническую эффективность лечения аэробного вагинита до 93,0 % (против 68,0 % при местной антибактериальной монотерапии) и стимулирует природную способность эпителия влагалища к достаточной секреции противомикробных антител. Концентрация sIgA, после комплексного лечения, возрастает в 1,7 раза (до $321,7 \pm 91,1$ мкг/г) по сравнению с исходной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дифференциальная диагностика неспецифических инфекций влагалища должна проводиться на основании комплексной оценки клинико-анамнестических и микроскопических данных.

2. Аэробный дисбиоз влагалища, сопровождающийся воспалительной реакцией со стороны слизистой, предложено называть аэробным вагинитом.

3. При дифференциальной диагностике инфекций влагалища бактериологическое исследование отделяемого влагалища не является обязательным и показано только в случаях сомнительного диагноза.

4. Для повышения эффективности терапии больных и предупреждения развития рецидивов аэробного вагинита рекомендуется использовать комплексное лечение, включающее одновременно местное интравагинальное применение 2 % крема фуцидин и парентеральную вакцинацию препаратом Солко Триховак.

5. При установлении диагноза аэробного вагинита у женщин репродуктивного возраста врач должен обследовать и лечить ее полового партнера.

6. Для профилактики развития эпизодов аэробного вагинита следует рекомендовать пациенткам использование барьерных методов защиты от ИППП при всех видах сексуальных контактов.

Список литературы:

1. Анкирская А. С. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища /А. С. Анкирская, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология.-2000.- № 3. - С. 26-28.
2. Анкирская А.С. Микробиологическая характеристика инфекции влагалища, вызванной грибами рода *Candida* / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева В. В. // ЗППП. - 1998. - № 2. – С. 12-14.
3. Анкирская А. С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // А. С. Анкирская // Инфекции и антимикробная терапия. - 1999. - № 3.
4. Анкирская А. С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища / А. С. Анкирская // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Том. 3. - № 2.
5. Баткаев Э. А. Вакцина “СолкоТриховак” в лечении урогенитального трихомониаза у женщин и мужчин / Э. А. Баткаев, Д. В. Рюмин // Вестник последиplomного образования. - 2002. - № 1. – С. 71.
6. Баткаев Э. А. Местная терапия бактериального вагиноза и мочеполювого трихомониаза гелем метрогил / Э. А. Баткаев и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2001.- № 1.- С. 51.
7. Баткаев Э. А. Эффективность использования вакцины "СолкоТриховак" в лечении урогенитального трихомониаза у женщин и мужчин (клинико-лабораторное исследование) / Э. А. Баткаев, Д. В. Рюмин // РМЖ.-2002.- Том. 10.- № 2.
8. Беднова В. Н. Применение протеолитических ферментов для лечения трихомониаза / В. Н. Беднова, Н. М. Васильев // Вестник дерматологии и венерологии. - 1992. - № 3. - С. 16-20.
9. Белькова Ю. А. Фузидовая кислота в современной клинической практике / Ю. А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001.-Том. 3.-№ 4.- С. 324-338.

10. Богданова Е. А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек / Е. А. Богданова // Инфекционные заболевания в гинекологии. - 1999. - Том I. - № 3.
11. Бойцов А. Г. Вопросы качества при лабораторной диагностике урогенитальных инфекций / А. Г. Бойцов, О. Н. Ластовка, А. А. Порин // Клин. лаб. диагност. - 2000. - № 2. - С. 37-38.
12. Бондарев Н. Э. Оптимизация диагностики и комплексного лечения смешанных форм сексуально-трансмиссивных заболеваний в гинекологической практике: Автореф. дис. ... канд. ... мед. наук. - СПб, 1996 - 12 с.
13. Брагина Л. Е. Дисбиозы женской половой сферы при неспецифических вагинитах / Л. Е. Брагина, Л. И. Васильева // Дисбактериозы и эубиотики: Тез. докл. - М., 1996. — С. 8.
14. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий. - М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. - 367с.
15. Вихляева Е. М. Влагалище./ Е. М. Вихляева, Л. А. Новикова // ММЭ.- М.: Медицина, 1991.-С. 339-341.
16. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. - М.: Медиа Сфера, 2001.-392с.
17. Власов В. В. Рандомизированные клинические испытания. - М.: Медицина, 1999.
18. Герасимова Н. М. Особенности диагностики аэробного вагинита / Н. М. Герасимова и др. // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. - 2004. - № 5. – С.74-78.
19. Герасимова Н. М. Современные представления о диагностике и лечении аэробного вагинита / Н. М. Герасимова // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Сборник докладов ежегодной областной научно-практической конференции, г. Тюмень, 28 февраля 2003 г. – Тюмень, 2003. - С. 8-9.
20. Герасимова Н. М. Состояние универсальных защитных и регуляторных систем организма женщин, больных урогенитальным хламидиозом, и

- роль их нарушений в патогенезе постхламидийных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра. ... биол. наук. - М., 1997. - 40 с.
21. Глазкова Л. К. Бактериальный вагиноз: Метод. Пособие / Л. А. Глазкова, Н. М. Герасимова. - Екатеринбург, 1996. - 25с.
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ.- М.: Практика, 1998. -459 с.
23. Гриценко В. А. Внекишечные эшерихиозы и проблема репродуктивного здоровья человека / В. А. Гриценко, М. Г. Шухман // Журн. микробиол.- 2000. - № 2. - С. 111-115
24. Гуртовой Б. Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии./ Б. Л. Гуртовой, В. И. Кулаков, С. Д. Воропаева. - М.: Русфармамед, 1996.- 15с.
25. Дмитриев Г. А. Проблемы лабораторной диагностики бактериального вагиноза. Структурная организация *Gardnerella vaginalis* / Г. А. Дмитриев и др.// Вестн. Дерматол. и венерол. - 1999. - № 6.- С. 4-8.
26. Долгушин И. И. Местная противoinфекционная защита репродуктивного тракта женщин различного возраста / И. И. Долгушин и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2000. - № 2. - С. 86-89.
27. Долгушина В. Ф. Местный иммунитет половой системы у беременных с генитальной инфекцией / В. Ф. Долгушина и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2000. - № 2. - С. 92-95.
28. Земцов М. А. Современные методы лечения мочепоолового трихомониаза и трихомонадно-хламидийной инфекции у женщин.: Автореф. дисс. ... канд. ... мед. наук. - М., 1995.
29. Земцов М. А. Вакцина Солко Триховак в комплексном лечении больных трихомониазом / М. А. Земцов, В. В. Чеботарев // Вестник дерматологии и венерологии. - 1996. - № 6. - С. 11-13.

30. Калинина С. К. Роль заболеваний, передающихся половым путём, в бесплодном браке / С. К. Калинина, О. Л. Тиктинский, В. В. Михайличенко // Урол. нефрол. - 1997. - № 1. - С. 37-39.
31. Канищева Е. Ю. Клинико-микробиологическая и морфологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем: Автореф. дис.... канд. ... мед. наук. -М., 2003. - 26 с.
32. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира – СПб.: ООО “Нева-Люкс”, 2001. – 364 с.
33. Кира Е. Ф. Диагностика и лечение сексуально-трансмиссионных заболеваний в гинекологической практике: Метод. Пособие /Е. Ф. Кира, Ю. В. Цвелев, В. И. Кочеровец, Н. Э. Бондарев. – СПб: “Яблочко СО”- 1996 – 47с.
34. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть I) / Е. Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. - 1999. - № 2.
35. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть II). Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости / Е. Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. - 1999. - № 3.
36. Кисина В. И. Бактериальный вагиноз. Номенклатура / В. И. Кисина // Сборник: Курс лекций по эпидемиологии, клинике, лечению и профилактике ИППП. –М., 2000. – 205 с.
37. Кисина В. И. Клинико-микробиологические и морфологические особенности хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В. И. Кисина и др. // Инфекции, передаваемые половым путем. - 2002. - № 2.- С. 10-14.
38. Кисина В. И. Клинико-микробиологические и морфологические особенности нижних и верхних отделов половой системы у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / В. И. Кисина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2002. - Том. 2. - № 2. - С. 7-13.

39. Кисина В. И. Клиническое значение и оптимальная терапия инфекционных заболеваний мочеполовой системы у женщин / В. И. Кисина, Г. Л. Колиева, М. Р. Рахматулина // Гинекология. - 2002. - Том.4. - № 2.
40. Кисина В. И. Комбинированная терапия смешанных инфекций влагалища / В. И. Кисина // Consilium medicum. - 2003. - Том. 5. - № 7.
41. Клименко Б. В. Трихомоноз / Б. В. Клименко. – Л.: Медицина, 1987.- 160 с.
42. Краснопольский В.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / В. И. Краснопольский. – М.: Медицина, 2000.- С. 108.
43. Кубанова А. А. Основы первичной профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в группах повышенного поведенческого риска / А. А. Кубанова, О. К. Лосева // Вестн. дерматол. и венерол. - 2000.- № 5. – С. 4-6.
44. Кубанова А. А. Состояние проблемы бактериального вагиноза./ А. А. Кубанова // Вестн дерматол. и венерол.-1996. - № 3. – С. 22
45. Ларсен Б. Микрофлора родовых путей в норме / Б. Ларсен // Репродуктивное здоровье: Пер. с англ. Том. 1: Общие инфекции.- М.: Медицина, 1988.- С. 17-45.
46. Ленцнер А. А. Защитная функция лактофлоры влагалища и возможности ее усиления / А. А. Ленцнер, Х. П. Ленцнер // Дисбактериозы и эубиотики: Тез. докл.- М., 1996.-С. 22.
47. Липова Е. В. Бактериальный вагиноз / Е. В. Липова // РМЖ. - 1996. - Том. 4. - № 6.
48. Мальцева Н. Н. Сравнительная характеристика иммуномодулирующей активности различных штаммов *Lactobacillus acidophilus* “Solco” / Н. Н. Мальцева, В. В. Смеянов, W. Bossart, В. М. Коршунов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1993. - № 3. – С. 81-84.
49. Марцишевская Р. Л. Исследование вагинального отделяемого / Р. Л. Марцишевская, И. П. Шабалова // Лаб. дело.- 1990.- Мб - С. 38-43.

50. Медведев Б. И. Местный иммунитет влагалища / Б. И. Медведев, В. Ф. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 1989. - № 4. - С. 7-9.
51. Минкина Г. М. Вагиниты: Пособие для врачей / Г.М. Минкина и др. – М., 1994. - 15 с.
52. Минкина Г. М. Опыт применения микробных биопрепаратов для коррекции микробиоценоза влагалища пациенток с ВПЧ инфекцией шейки матки / Г. М. Минкина и др. // Вестник российской ассоциации акушеров гинекологов. – 1996. - № 1. – С. 64-65.
53. Минкина Г. Н. Вагиниты / Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин, Л. Б. Студеная // Вестник акушера-гинеколога. – 1992. – № 4. – С. 35–43.
54. Митюшкина Т. А. Проблемы инфекций мочевыводящих путей у женщин (обзор литературы) / Т. А. Митюшкина // Гинекология. - 2003. - Том. 4.- № 4.- С. 196-197.
55. Михайлов А. В. Распространенность урогенитального трихомониаза и особенности его лабораторной диагностики у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. В. Михайлов, Т. А. Гасанова // ИППП. - 2000. - № 2. - С. 26-29.
56. Московка Г. В. Влияние естественного геомагнитного поля повышенной напряженности на клинико-иммунологические особенности урогенитального трихомониаза в сочетании с бактериальным вагинозом: Автореф. дис. ... канд. ... мед. наук. - Москва, 2001. - 19 с.
57. Муравьева В. В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. ... биол. наук. - М., 1997. -23 с.
58. Муравьева В. В. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе / В. В. Муравьева, А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. - 1996. - № 6. - С 27-30.
59. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкуш – М.: Медицина, 2000.- 544 с.

60. Назарова Е. К. Бактериальный вагиноз / Е. К. Назарова // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - № 7. - С. 27-30.
61. Нестеров И. М. Сравнительная характеристика функционального состояния вагинального гистогематического барьера и иммуноглобулинового состава вагинального секрета в норме и при инфекционно-воспалительных заболеваниях нижнего отдела женской половой сферы / И. М. Нестеров, О. В. Галкина, Э. К. Айламазян, А. А. Тотолян // Дни иммунологии в С-Петербурге: Тез. докл. Науч.-практ. конф. –СПб., 2001.-С. 259.
62. Никонов А. П. Вульвовагиниты:(в помощь практикующему врачу / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Гинекология (журнал для практических врачей). – 2002. – Том. 4. - № 3.
63. Осипов Г. А. Хромато-масспектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ : Автореф. дис. ... д-ра. ... биол. наук. – М., 1995.- 62 с.
64. Падейская Е. Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. - 2000. – Том. 2. - № 4.
65. Плютто А. М. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза / А. М. Плютто // Клин. лаб. диагност. - 1997. - № 3. - С. 16-18.
66. Полищук Н.А. Клинико-лабораторная характеристика бактериального вагиноза в сочетании с другими урогенитальными инфекциями: Автореф. дис. ... канд. ... мед. наук. – М., 2001. - 23 с.
67. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.- М.: Медпресс, 2000. – с. 120
68. Прилепская В. Н. Опыт применения вакцины Солко Триховак при лечении трихомонадной инфекции / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова, А. С. Анкирская и др. // Журн. акушерства и женских болезней. Спец. Выпуск. - 1998. - С. 91-92.

69. Прилепская В. Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова // РМЖ. - 2002. - Том. 10. - № 18.
70. Прохоров В. Н. Значение оценки местного иммунитета генитального тракта беременных / В. Н. Прохоров, И. Н. Кононова, Т. В. Бушуева // Дни иммунологии в С-Петербурге: Тез. докл. научн. - практ. конф. - СПб., 2001. - С. 257-258
71. Рютггерс Х. Клинический опыт применения Солко Триховака при лечении трихомониаза у женщин / Х. Рютггер, У. Лоренц // Geburtsh. Frauenheilk. - 1982. - № 42. - С. 736-738.
72. Рютггерс Х. Бактериальный вагинит: защита от инфекции и уровни секреторного иммуноглобулина во влагалище после иммунизации Солко Триховаком / Х. Рютггерс // Русский медицинский журнал. - 2002. - Том. 10. - № 4. - С. 219-222.
73. Савельева И. С. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов / И. С. Савельева // РМЖ. - 1999. - Том. 7. - № 3.
74. Савельева М. Г. Показатели иммунитета и интерферонового статуса у больных эндоцервицитом / М. Г. Савельева, Т. П. Бесаева, К. В. Краснопольская, П. А. Клименко // Клиническая иммунология. - 1998. - № 6. - С. 21-24.
75. Савицкая К. И. Микрофлора урогенитального тракта у здоровых женщин репродуктивного возраста / К. И. Савицкая, Н. В. Зур, В. А. Молочков, М. В. Нестерова // Рос. журнал кожных и венерических болезней. - 2003. - № 3. - С. 50-53.
76. Савичева А. М. Место молекулярно-биологических методов в диагностике генитальных инфекций / А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Л. Н. Новиков и др. // Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний: Материалы II Всеросс. конф. - М., 1998. - С 57- 63.

77. Савичева А. М. Микробиоценозы влагалища и их регуляция. / А. М. Савичева, М. А. Башмакова // Дисбактериозы и эубиотики: Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции г. Москва, 1996. – М., 1996. - С. 33.
78. Савичева А. М. Этиология уретритов у беременных и небеременных женщин / А. М. Савичева, Н. К. Селимян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Том XLIX. - № 4.
79. Саидова Р. А. Дифференциальная диагностика и лечение рецидивирующих вульвовагинитов / Р. А. Саидова // РМЖ. - 2003. –Том. 11.- № 12.
80. Саидова Р. А. Лечение рецидивирующих вульвовагинитов / Р. А. Саидова // РМЖ. - 2002. – Том. 10. - № 2.
81. Серов В. Н. Рациональная терапия вульвовагинитов смешанной этиологии и профилактика рецидивов/ В. Н. Серов, С. А. Шаповаленко // РМЖ. - 2003. -Том. 11. - № 16.
82. Сидоренко С.В. Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae: клиническое значение и этиотропная терапия / С.В.Сидоренко // Consilium medicum.-2004. - Том. 6. - № 1.
83. Соловьева И. В. Характеристика микрофлоры влагалища в норме и патологии: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1987.- 17 с.
84. Тиктинский О. Л. Руководство по андрологии. - Л.: Медицина, 1990. - 416 с.
85. Тихонова Л. И. Общий обзор ситуации с инфекциями, передаваемыми половым путем. Анализ заболеваемости врожденным сифилисом в Российской Федерации /Л. И. Тихонова // Журн. акушерства и женских болезней. - 1999.- Том XLVIII, - № 3. - С. 7-9.
86. Тютюнник В. Л. Бактериальный вагиноз / В. Л. Тютюнник // Российский медицинский журнал. - 2001. – Том. 9. - № 6.
87. Тютюнник В. Л. Подготовка к беременности при инфекционной патологии репродуктивной системы женщин / В. Л. Тютюнник // РМЖ. - 2002.- Том. 10. - № 18.

- 88.Тютюнник В. Л. Проблемы лабораторной диагностики бактериального вагиноза. Структурная организация *Gardnerella vaginalis* / В. Л. Тютюнник, Б. Л. Гуртовой // РМЖ. - 2002. - Том. 10. - № 18.
- 89.Уварова Е. В. Влагалище, как микрэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) / Е. В. Уварова, Ф. Ш. Султанова // Гинекология. - 2003. - Том. 4. - № 4. - С. 189-195.
- 90.Харрис Дж. Р. Эффективность СолкоТриховака при лечении трихомониаза / Дж. Р. Харрис // Gynaek. Rdsch. - 1983. - 23. - suppl. 2. - С. 56-63.
- 91.Цвелев Ю. В. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике / Ю. В. Цвелев, Е.Ф. Кира, В.И. Кочеровец и др. // СПб.: Питер. - 1995. -313 с.
- 92.Цвелев Ю. В. Неспецифический вагиноз: дисбактериоз или воспаление влагалища? Диагностика и лечение / Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира, В. И. Кочеровец // Вопросы антибактериальной терапии инфекционных осложнений в неинфекционной клинике. - М., 1987. - С. 189-190.
- 93.Шимановский Н. Л. Новые возможности местного эффективного лечения смешанных инфекций влагалища с помощью препарата “Нео-Пенотран” (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) / Н. Л. Шимановский // Гинекология. - 2003. - Том. 5. - № 2.
- 94.Эбель А. Роль микроорганизмов в этиологии вагинитов // Курс лекций по эпидемиологии, клинике, лечению и профилактике ИППП. - г. Москва, 25 сентября -13 октября 2000г. – М., 2000. – С. 65.
- 95.Эдвартс С. Баланит и баланопостит: обзор литературы // ЗППП. - 1997. - № 1. - С. 20-24.
- 96.Ющенко Г. Г. Показания к синдромной терапии и её эффективность в лечении с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов: Автореф. дис. ... канд. ... мед. наук. – М., 2002. - 23 с.
- 97.Яковлев С. В. Инфекции в акушерстве и гинекологии // Гинекология. - 2002. -Том. 4. - № 6.

98. Achilles S. L. Evaluating acute in vivo toxicity of microbicides on genital tract epithelium / S. L. Achilles, P. B. Shete, T. R. Moench et al. // *Int J STD & AIDS*. - 2001. - № 12. - suppl. 2. - p. 35.
99. Aitmhand R. Serotypes and antimicrobial susceptibility of group B streptococcus isolated from neonates in Casablanca / R. Aitmhand, N. Moustauoui, H. Belabbes, N. Elmdaghri, M. Benbachir // *Scand J Infect Dis*. - 2000. - Vol. 32. № 3. - p. 339-340.
100. Amsel R. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations/ R. Amsel, P. A Totten, C. A. Splegel et al. // *Am. J. Med*. - 1983. - Vol. 14. - p. 74
101. Araneo B. A. Problems and priorities for controlling opportunistic pathogens with new antimicrobial strategies; an overview of current literature / B. A. Araneo, J. J. Cebra, J. Beuth et al. // *Zentralbl Bakteriol*. - 1996. - Vol. 283. - № 4. - p. 431-465.
102. Barousse M. Vaginal immunity associated with sexual behavior, douching and sexually transmitted infections / M. Barousse, P. L. Fidel, J. D. Fortenberry, D.P. Orr // *Int J STD & AIDS*. - 2001. - Vol. 12. - suppl. 2. - p. 54.
103. Battaglia F. La terapia delle vaginosi batteriche. Studio clinico prospettico sull'efficacia e tollerabilita dei sali quaternari d'ammonio versus clindamicina / F. Battaglia, G. Scambia, R. De Vincenzo et al. // *Minerva Ginecol*. - 1998. - Vol. 50. - № 3. - p. 109-119.
104. Bendtzen K. Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A / R. Bendtzen, M. Diamant, V. Faber // *Cytokine*. - 1990. - № 2. - p. 423-429.
105. Bergeron S. Yulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria / S. Bergeron, Y.M. Binik, S. Knalife et al. // *Obstet Gynecol*. - 2001. - Vol. 98. - № 1. - p. 48-51.
106. Biswas M. Bacterial vaginosis / M. Bismas // *Obstet Gynecol*. - 1993. - Vol. 36. - № 1. - 166 p.

107. Bland M. L. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in late third-trimester recto vaginal cultures / M. L. Bland, S. T. Vermillion, M. Austin // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. - Vol. 184. - № 6. – p. 1125-1126.
108. Bohm-Starke N. Increased blood flow and erythema in posterior vestibular mucosa in vulvar vestibulitis / N. Bohm-Starke, M. Hilliges, B. Blomgren et al. // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. - № 6. – p. 1067-1074.
109. Bornstein J. The classic approach to diagnosis of vulvovaginitis: a critical analysis. / J. Bornstein, Y. Lakovsky, I. Lavi et al. // *Infect Dis Obstet Gynecol.* - 2001. - Vol. 9. - № 2. - p. 105-111.
110. Brocklehurst P. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, M. Hannah, H. McDonald // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2000. - № 2. - CD000262.
111. Bukusi E.A. Bacterial vaginosis: the male factor / E.A. Bukusi, C.R. Cohen, A.S. Meier et al. // *Int J STD & AIDS.* - 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. - p. 130.
112. Butylkina R. Epidemiology of bacterial vaginosis among attendees of gynecologic outpatient clinics in Kaunas, Lithuania / R. Butylkina, A. Hallen, M. Domeika // *Int J STD & AIDS.* - 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 129.
113. Caillouette J. C. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status / J. C. Caillouette, C. . Sharp, G. J. Zimmerman, S. Roy // *Am J Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 176. - № 6. – p. 1270-1275.
114. Carr P. L. Evaluation and management of vaginitis / P. L. Carr, D. Felsenstein, R. H. Friedman // *J Gen Intern Med.* – 1998. – Vol. 13. - № 5. – p. 335-346.
115. Cauci S. Immunoglobulin A response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin and sialidase activity in bacterial vaginosis / S. Cauci, S. Driussi, R. Monte, P. Lanzafame et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 178. - № 3. – p. 511-515.
116. Chen R. C. S. Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with non specific vaginitis / R. C. S. Chen, P. S. Forsyth, T. M. Buchanan, K.K. Holmes // *J. Clin. Invest.* - 1979. - Vol. 63. – p. 828.

117. Chimura T. Intravaginal bacterial flora and clinical significance of granulocyte elastase and pH determination / T. Chimura // *Jpn J Antibiot.* – 1997. – Vol. 50. – № 5. – p. 474-478.
118. Colli E. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial / E Colli, M Landoni, F. Parazzini // *Genitourin. Med.* – 1997. – Vol. 73. – № 4. – p. 267-270.
119. Curtis K. M. Visits to emergency departments for gynecologic disorders in the United States, 1992-1994 / K. M. Curtis, S. D. Hillis, B. A. Kieke et al. // *Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 91. – № 6. – p. 1007-1012.
120. Curzik D. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy / D Curzik, A Drazancic, Z Hrgovic // *Fetal Diagn Ther.* – 2001. – Vol. 16. – № 3. – p. 187-192.
121. Debbia E. A. In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* / E. A. Debbia, U. Campora, S. Massaro, E. Boldrini, G. C. Schito // *J Chemother.* – 1996. – Vol. 8. – № 2. – p. 96-101
122. Delaney M. L. Nugent score related to vaginal culture in pregnant women / M. L. Delaney, A. B. Onderdonc // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – № 1. – p. 78-84.
123. Donders G. G. G. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis / G. G. G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans et al. // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 68.
124. Donders G. G. G. Bacterial vaginal microflora in women using oral contraception / G. G. G. Donders, A. Vereecken, A. Dekeersmaecker, B. Spitz // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 68.
125. Donders G. G. G. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / G. G. G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans, A. Dekeersmaecker, G. Salembier, B. Spitz // *BJOG.* – 2002. – Vol. 109. – № 1. – p. 34-43

126. Donders G. G. G. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora / G. G. G. Donders, E. Bosmans, A. Dekeersmaecker, A. Vereecken, B. Van Bulck, B. Spitz. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. - № 4. – p. 872-878
127. Donders G. G. G. Microscopy of the bacterial flora on fresh vaginal smears / G. G. G. Donders // *Infect Dis Obstet Gynecol.*- 1999. – Vol. 7. - № 3. – p. 126-127
128. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis // *Genitour Med.* – 1996. – Vol. 72. – p. 153-159.
129. Eschenbach D. A. Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium / D. A. Eschenbach, D. L. Patton, T. M. Hooton, A. S. Meier, A. Stapleton, J. Aura, K. Agnew // *J Infect Dis.* – 2001. – Vol. – 183. - № 6. – p. 913-918.
130. Eschenbach. D. A. A guide to diagnosis and treatment of vaginal infection, *Contemp* / D. A. Eschenbach // *Obstet. Gynecol.* - 1982. - Vol. 20. - p. 203
131. Eslick G. D. Sexual transmission of *Helicobacter pylori* via oral-anal intercourse/ G. D. Eslick // *Int J STD AIDS.* – 2002. – Vol. 13. № 1. – p. 7-11.
132. Evans B. A. Racial origin, sexual lifestyle, and genital infection among women attending a genitourinary medicine clinic in London (1992) / B. A. Evans, P. D. Kell, R. A. Bond, K. D. MacRae // *Sex Transm Infect.*- 1998. – Vol. 74. - № 1. – p. 45-49.
133. Faro S. Vaginitis: diagnosis and management / S. Faro // *Int J Fertil Menopausal Stud.* – 1996. - Vol. 41. - № 2. – p. 115-123.
134. Faure M. Vulvo-vaginites / M. Faure, E. Drapier Faure // *Rev Prat.* - 1997. – Vol. 47. - № 15. – p. 1655-1660.
135. Finer L. B. Sexual partnership patterns as a behavioral risk factor for sexually transmitted diseases / L. B. Finer, J. E. Derrick, S. Singh // *Fam Plann Perspect.* – 1999. – Vol. 31. - № 5. – p. 228-236.
136. Fredricsson B. Could bacterial vaginosis be due to the competitive suppression of lactobacilli by aerobic microorganisms? / B. Fredricsson, K. Englund,

- C. E. Nord, L. Weintraub // *Gynecol Obstet Invest.* - 1992. - Vol. 33. - № 2. - p. 119-123
137. Fridovich I. Superoxide radical an endogenous toxicant / I. Fridovich // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 1983. - Vol. 23. - p. 239-257.
138. Friedrich E. G. Vaginitis / E. G. Friedrich // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1991. - Vol. 152. - № 3. - p. 247-251.
139. Garcia-Rodriguez J. A. Acido fusidico / J. A. Garcia-Rodriguez, N. Gutierrez Zufiaurre, J. L. Munoz Bellido // *Rev Esp Quimioterap.* - 2003. - Vol. 16. - № 2. - p. 161-171.
140. Garnett G. P. Models of STD persistence / G. P. Garnett, A. C. Ghani // *Int J STD & AIDS.* - 2001. - 12. - suppl. 2. - p. 17.
141. Giraldo P. Vaginal heat shock protein expression in symptom-free women with a history of recurrent vulvovaginitis / P. Giraldo, A. Neuer, I. L. Korneeva et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 1999. - Vol. 180. - № (3 Pt 1). - p. 524-529.
142. Gupta B. K. The role of Gardnerella vaginalis in nonspecific vaginitis in intra uterine contraceptive device users / D. K. Gupta, R. Kumar, R. Sofar, S. Khurana // *Indian J Pathol Microbiol.* - 1998. - Vol. 41. - № 1. - p. 67-70.
143. Haefner H. K. Current evaluation and management of vulvovaginitis / H. Haefner // *Clin Obstet Gynecol.* - 1999. - Vol. 42. - № 2. - p. 184-195.
144. Harlow B.L. Prevalence and predictors of chronic lower genital tract discomfort / B. L. Harlow, L. A. Wise, E. G. Stewart // *Am J Obstet Gynecol.* - 2001. - Vol. 185. - № 3. - p. 545-550.
145. Hay P. E. Recurrent bacterial vaginosis / P. E. Hay // *Dermatol Clin.* - 1998. - Vol. 16. - № 4. - p. 769-773.
146. Hill J. A. Human vaginal leukocytes and the effects of vaginal fluid on lymphocyte and macrophage defense functions / J. A. Hill, D. J. Anderson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1992. - Vol. 166. - № 2. - p. 720-726.
147. Honig E. Can group B streptococci cause symptomatic vaginitis? / E. Honig, J. W. Mouton, W. I. van der Meijden // *Infect Dis Obstet Gynecol.* - 1999. - Vol. 7. - № 4. - p. 206-209.

148. Horvath A. Aerobic bacteriological cultures taken from the vagina and cervix mucus of women free of complaints / A. Horvath, F. Fazekas // *Orv Hetil.* – 1989. – Vol. 130. - № 44. – p. 2351-2352, 2355
149. Howe L. Mucinase and sialidase activity of the vaginal microflora: implications for the pathogenesis of preterm labours / L. Howe, R. Wiggins, P. W. Soothill et al. // *Int. J STD AIDS.* – 1999. – Vol. 10. - № 7. – p. 442-447.
150. Hudson M. M. When is bacterial vaginosis not bacterial vaginosis?--a case of cervical carcinoma presenting as recurrent vaginal anaerobic infection / M. M. Hudson, J. . Tidy, T. A. McCulloch, K. E. Rogstad // *Genitourin Med.* – 1997. – Vol. 73. - № 4. – p. 306-307
151. Kasprowicz A. Gardnerella vaginalis in infections of reproductive organs / A. Kasprowicz, A. Bialecka // *Med Dosw Mikrobiol.* – 1993. – Vol. 45. № 2. – p. 199-203.
152. Keane F. E. An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners / F. E. Keane, B. J. Thomas, L. Whitaker, A. Renton, D. Taylor-Robinson. // *Genitourin Med.* – 1997. – Vol. 73. - № 5. – p. 373-377.
153. Khristov A. A clinical trial of the preparation palin in women with refractory colpitis / A. Khristov, V. Zlatkov, A. Dimitrov // *Akush Ginekol (Sofia).* – 1990. – Vol. 29. - № 3. – p. 74-77.
154. Korenromp E. L. Tools to predict the possible impact of rapid diagnostic tests - exploration with the STDSIM model / E. L. Korenromp, R. Bakker, S. J. De Vlas, J. D. F. Habbema // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 3.
155. Krohn M. A. Pathogenesis of bacterial vaginosis: a prominent role for other factors than reduced Lactobacillus spp. / M. A. Krohn, L. A. Meyn, D. V. Landers, S. L. Hillier // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 70.
156. Kutter W. H. Secretory immunity the female reproductive tract / W. N. Kutter, J. Mestecky // *Am. Reprod. Immunol.* - 1994. - Vol. 31. - № 1. - p. 40-46.

157. Larsen B. Vaginal microbial flora: practical and theoretic relevance / B. Larsen B., R. P. Calask // *Obstet. Gynecol.* - 1980. - Vol. 55. - p. 1005.
158. Lin F. Y. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease / F. Y. Lin, R. A. Brenner, Y. R. Johnson et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2001. - Vol. 184. - № 6. - p. 1204-1210.
159. Lossick J. G. In vitro drug susceptibility and doses of metronidazole required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis / J. G. Lossick, M. Muller, T. E. Gorrell // *J Infect Dis.* - 1996. - Vol. 153. - № 5. - p. 948-955.
160. Mahadani J. W. Cytodiagnosis of discharge per vaginum / J. W. Mahadani, R. R. Dekate, A. V. Shrikhande // *Indian J Pathol Microbiol.* - 1998. - Vol. 41. - № 4. - p. 403-404.
161. Mardh P. A. The vaginal ecosystem / P. A. Mardh // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1991. - Vol. 165. - p. 1163.
162. Mattsby Baltzer I. IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, fetal fibronectin, and endotoxin in the lower genital tract of pregnant women with bacterial vaginosis / I. B. Mattsby, J. J. Platz Christensen, N. Hosseini, P. Rosen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 1998. - Vol. 77. - № 7. - p. 701-706.
163. McCormack W. M. Comparison of clindamycin phosphate vaginal cream with triple sulfonamide vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis / W. M. McCormack, J.M. Coyino, J. L. Thomason // *Sex Transm Dis.* - 2001. - Vol. 28. - № 10. - p. 569-575.
164. McLean N. W. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis / N. W. McLean, I. J. Rosenstein // *J Med Microbiol.* - 2000. - Vol. 49. - № 6. - p. 543-52.
165. Meadowcroft A. M. Clostridium difficile toxin-induced colitis after use of clindamycin phosphate vaginal cream / A. M. Meadowcroft, P. R. Diaz, G. S. Latham // *Ann Pharmacother.* - 1998. - Vol. 32. - № 3. - p. 309-311.

66. Mikamo H. Bacterial isolates from patients with preterm labor with and without preterm rupture of the fetal membranes / H. Mikamo, Y. Sato, Y. Hayasaki, K. Kawazoe, Y. X. Hua, T. Tamaya // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 7. - № 4. – p. 190-194.
67. Morris M. C. Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection? / M. C. Morris, P.A. Rogers, G.R. Kinghorn // *Sex Transm Infect.* – 2001. - Vol. 77. - № 1. – p. 63-68.
68. Moyo S. R. Susceptibility of Zimbabwean *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*; GBS) isolates to four different antibiotics / S. R. Moyo, J. A. Maeland, E. S. Munemo // *Cent Afr J Med.* – 2001. - Vol. 47. - № (9-10). – p. 226-229.
69. Munoz Bellido J. L. Epidemiological factors and vaginal flora changes in vaginal bacteriosis (bacterial vaginosis) / J. L. Munoz Bellido, J. E. Garcia-Sanchez, J. A. Garcia-Rodriguez // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 1992. - Vol. 10. - № 6. – p. 340-344.
70. Myziuk L. Test for Diagnosis of Bacterial Vaginosis / L. Myziuk, B. Romanowski, S.C. Johnson // *J Clin Microbiol.* – 2003. - Vol. 41. - № 5. – p. 1925-1928.
71. Newton E. R. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection / E. . Newton, J. M. Piper, W. Peairs // *Am J Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 176. - № 3.- p. 672-677.
72. Newton E. R. Predictors of the vaginal microflora / E. R. Newton, J. M. Piper, R. N. Shain et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. - Vol. 84. № 5. – p. 845-853; discussion 853-855.
73. Olatunbosun O. A. Screening of potential semen donors for sexual transmitted diseases / O. A. Olatunbosun, D.R. Chizen, R.A. Pierson // *West Afr J Med.* – 1998. - Vol. 17. - № 1. – p. 19-24.
74. Olmsted S. S. Production of mucin degrading enzymes by vaginal bacteria / S. S. Olmsted, L. A. Meyn, S. L. Hillier // *Int J STD & AIDS.* - 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 68.

175. Paavonen J. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial / J. Paavonen, C. Mangioni, M. A. Martin, C. P. Wajszczuk // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 96. – № 2. – p. 256-260.
176. Peipert J. F. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection / J. F. Peipert, A. B. Montagna, A. S. Cooper, C. J. Sung // *Am J Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 177. – № 5. – p. 1184-1187.
177. Phelfer T. A. Non specific vaginitis. Role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole / T. A. Phelfer, P. S. Forsyth, M. A. Durfee, H. M. Pollock, K. K. Holmes // *J. Med.* - 1978. – Vol. 298. – p. 1429.
178. Pierce A. Oral sex as an indicator of high risk behavior / A. Pierce, E. Koumans, M. Sawyer // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 175.
179. Pybus V. A commensal symbiosis between *Prevotella bivia* and *Peptostreptococcus anaerobius* involves amino acids: potential significance to the pathogenesis of bacterial vaginosis / V. Pybus, A. B. Onderdonk // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 1998. – Vol. 22. – № 4. – p. 317-327.
180. Rabe L. K. Association of vaginal flora and rectal *Lactobacillus* / L. K. Rabe, S. L. Hillier // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 128.
181. Rein M. F. Use of a lactoferrin assay in the differential diagnosis of female genital tract infections and implications for the pathophysiology of bacterial vaginosis / M. F. Rein, L. M. Snih, J. R. Miller, R. L. Guerrant // *Sex Transm Dis.* - 1996. – Vol. 23. - № 6. – p. 517-521.
182. Rosenstein I. J. Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different gram-stain categories of the vaginal flora / I. J. Rosenstein, D. J. Morgan, M. Sheehan, R. F. Lamont, D. Taylor-Robinson // *J Med Microbiol.* – 1996. – Vol. 45. - № 2. – p. 120-126.
183. Rossen-Goffering A. Fetal fibronectin and microorganisms in vaginal fluid of healthy pregnant women / A. Rossen-Goffering, E. Holst, I. Milcom, G. Lindstedt, P. A. Lundberg, B. Andersch // *Acta. Obstet. Gynecol Scand.* - 1996. - Vol. 75. - № 6. - p. 520-525.

184. Sagawa T. Vaginal and cervical pH in bacterial vaginosis and cervicitis during pregnancy / T. Sagawa, H. Negishi, T. Kishida, H. Yamada, S. Fujimoto // *Hok J Med Sci.* – 1995. – Vol. 95. - № 12. – p. 1130-1131.
185. Schwebke J. R. Humoral antibody to *Mobiluncus curtisii* a potential serological marker for bacterial vaginosis / J. R. Schwebke, S. C. Morgan, S. L. Hiller // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* - 1996. - Vol. 3. - № 5. - p.567-569.
186. Schwebke J. R. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation / J. R. Schwebke, H. L. Weiss // *Sex. Transm. Dis.* – 2002. – Vol. 29. - № 1. – p. 59-64.
187. Sobel J. D. Vulvovaginitis in healthy women / J. D. Sobel // *Compr Ther.* – 1999. – Vol. 25. - № 6,7. – p. 335-346.
188. Spiegel C. A. Bacterial vaginosis / C. A. Spiegel // *Clin. Microbiol. Rev.* - 1991. – Vol. 4. - p. 485.
189. Stafford M. K. Safety study of nonoxynol-9 as a vaginal microbicide: evidence of adverse effects. / M. K. Stafford, H. Ward, A. Flanagan et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* – 1998. – Vol. 17. - № 4. – p. 327-331.
190. Sturm A. W. Mobiluncosis: a specific cause of vaginal discharge? / A. W. Sturm, P. D. Sturm, P. Moodley et al. // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 128.
191. Sturm P. D. J. Diagnosis of bacterial vaginosis on vaginal tampon specimens / P. D. J. Sturm, R. Balakrishnan, P. Moodley, A. W. Sturm // *Int J STD & AIDS.* – 2001. – Vol. 12. – suppl. 2. – p. 129.
192. Sturm-Ramirez K. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in bacterial vaginosis may increase susceptibility to human immunodeficiency virus / K. Sturm-Ramirez, A. Gaye-Diallo, G. Eisen et al. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182. - № 2. – p. 467-473.
193. Sweet R. L. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease/ R. L. Sweet // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – suppl. 2. - ref. 46. - p. 271-275.

194. Sweet R. L. Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient / R. L. Sweet // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 8. - № (3-4). – p. 184-190.
195. Tarn M. T. Gram stain method shows better sensitivity than clinical criteria for detection of bacterial vaginosis in surveillance of pregnant women in a clinical setting / M. T. Tarn, M. Yungbluth, T. Myles // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 6. - № 5. – p. 204-208.
196. Taylor Robinson D. The future of bacterial vaginosis-related research / R. D. Taylor // *Int J Gynaecol Obstet.* – 1999. – Vol. 67. – p. 35-38.
197. Tchoudomirova K. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial vaginosis in a clinic of sexually transmitted diseases / K. Tchoudomirova, M. Stanilova, V. Garov // *Folia. Med. Plovdiv.* – 1998. – Vol. 40. - № 1. – p. 34-40.
198. Tchoudomirova K. Vaginal microbiological flora, and behavioural and clinical findings in women with vulvar pain / K. Tchoudomirova, P. A. Merdh, D. Hellberg // *BJOG.* – 2001. – Vol. 108. - № 5. – p. 451-455.
199. Thapar M. A. The effect of adjuvants on antibody titers in mouse vaginal fluid after intravaginal immunization / M. A. Thapar, E. L. Parr, M. B. Parr // *J. Reprod. Immunol.* - 1990. – Vol. 17. - № 3. - p. 207-216.
200. Thinkhamrop J. Vaginal fluid pH as a screening test for vaginitis / J. Thinkhamrop, P. Lumbiganon, P. Thongkrajai et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 1999. - Vol. 66. - № 2. – p. 143-148.
201. Vignall M. The vaginal ecosystem / M. Vignall, Jr. M. Vignall // *Poli Industria Chimica S.p.A.* - 1995. – 75 p.
202. Warren D. A multicenter study of bacterial vaginosis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection / D. Warren, R. S. Klein, J. Sobel et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 9. - № 3. – p. 133-141.
203. Wennerholm U. B. Interleukin-1 alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation / U.

- B. Wennerholm, B. Holm, I. Mattsby Baltzer et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 1998. – Vol. 77. - № 5. – p. 508-514.
204. Yamamoto T. Sexual transmission and reinfection of group B streptococci between spouses / T. Yamamoto, I. Nagasawa, M. Nojima et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. - 1999. – Vol. 25. - № 3. – p. 215-219.
205. Zlatkov V. Lechenie na vaginaini infektsii c Macmiror & Macmiror Complex / V. Zlatkov, I. Karag'ozov // Akush Ginekol (Soflia). – 1998. – Vol. 37. - № 2. – p. 57-59.
206. Zunin A. Vaginal bacterial flora under normal conditions and in frequently encountered gynecological pathologies / A. Zunin, P. Martinetto, A. Achino, P. Viviani // G Bacteriol Virol Immunol. – 1981. - Vol. 74. - № (7-12). – p. 320-334.