

На правах рукописи

Муртазина Зинфира Альбертовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ящук Альфия Галимовна

Официальные оппоненты:

Буданов Павел Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Кремлева Елена Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита диссертации состоится «__»_____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__»_____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

Актуальность темы. Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом экосистемы влагалища, характеризующийся усиленным ростом облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким уменьшением количества доминирующей микрофлоры в вагинальном отделяемом или их отсутствием (J.M. Maggazzo, 2013). Распространенность заболевания составляет от 8 до 51% женского населения, занимая ведущее место в структуре гинекологической патологии (Е.В. Липова и др., 2016).

«Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утверждённая Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р, предусматривает совершенствование методов ранней диагностики состояния микробиоты человека, снижение частоты антибиотикорезистентности как основных факторов возникновения угрозы жизни и потери здоровья людей, с целью предотвращения значительных потерь материальных и трудовых ресурсов и повышения эффективности программ здравоохранения в целом. Нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты влагалища лежит в основе широкого распространения антимикробной устойчивости, что влияет на эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных заболеваний человека, способствует повышению смертности и ухудшению показателей здоровья населения. Бактериальный вагиноз, являясь ключевым звеном в развитии широкого спектра гинекологических заболеваний и акушерских осложнений, приводит к снижению репродуктивного потенциала населения, ухудшению демографических показателей и к значительным социально-экономическим потерям (Е.Ф. Кира, 2014).

В настоящий момент признанными критериями диагностики БВ являются критерии Amsel или Nugent, основанные на клинических проявлениях или результатах лабораторных исследований (Е.Ф. Кира, 2017). Указанные критерии оценивают поздние этапы патогенеза БВ, в то время как ранние признаки заболевания своевременно не выявляются, не подвергаются адекватному лечению и приводят к развитию клинической симптоматики (А.Н. Decherney, 2013). Отсутствие современных методов верификации предикторов бактериального вагиноза, таких как нарушение соотношения между лактат-продуцирующими лактобактериями и лактобациллами, которые не синтезируют лактат и перекись водорода или вырабатывают его в недостаточном количестве; сдвиг pH вагинальной среды в щелочную сторону; изменение соотношения аэробных и анаэробных бактерий приводит к его несвоевременной диагностике и, как следствие, к клинической манифестации заболевания (А.А. Хрянин, 2014).

Сдвиг pH вагинальной среды в щелочную сторону традиционно оценивается исключительно в заднем своде влагалища с применением индикаторных тест-систем. Между тем дисбиотические процессы могут иметь различную топографию – в зависимости от места локализации патологической биоплёнки с аномальным составом микробиома влагалища. Ранним признаком формирования такой биоплёнки является

изменение значений pH на поверхности слизистой оболочки влагалища (D.J. Alcendor, 2016).

Вышеизложенное требует разработки новых, более доступных и эффективных методов диагностики БВ, что, в конечном итоге, позволит усовершенствовать методы профилактики. В частности, в медицине давно применяется способ аппаратной pH-метрии, прежде всего – в хирургии и гастроэнтерологии, что продиктовано высокой точностью указанного метода, простотой выполнения и хорошей воспроизводимостью результатов, однако до настоящего времени аппаратная pH-метрия влагалищной среды не нашла широкого распространения в акушерстве и гинекологии. Учитывая всё изложенное выше, были сформированы цель и задачи исследования.

Цель работы: оптимизация методов ранней диагностики бактериального вагиноза для повышения эффективности профилактики рецидивов заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить возможности применения аппаратной топографической pH-метрии вагинальной среды в диагностике состояния микрофлоры влагалища.
2. Оценить возможности прогнозирования развития бактериального вагиноза с учётом результатов аппаратной топографической pH-метрии вагинальной среды.
3. Разработать эффективные методы профилактики рецидивов бактериального вагиноза.

Научная новизна исследования

Впервые с использованием уникального аппаратного метода изучены пространственные особенности pH влагалища при нормоценозе и бактериальном вагинозе. Разработана технология построения индивидуальной пространственной карты pH вагинальной среды. На основании индивидуальных значений pH влагалища здоровых пациенток разработана пространственная карта pH вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения бактериального вагиноза. Предложен новый метод оценки функционального состояния микробиоценоза влагалища. Выявлен дополнительный фактор риска развития бактериального вагиноза: отклонение индивидуальных значений pH вагинальной среды пациентки за пределы границ пространственной карты pH вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения. На основании полученных данных разработаны диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие повысить эффективность профилактики рецидивов бактериального вагиноза.

Научно-практическая значимость

Разработана методика проведения измерений pH вагинальной среды аппаратным методом. Выявлены характерные топографические особенности pH вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения и дисбиотических процессов. Продемонстрирована прогностическая ценность измерения pH вагинальной среды

аппаратным методом в развитии рецидива бактериального вагиноза. Разработаны диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие предотвратить рецидив бактериального вагиноза.

Апробация результатов. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, доложены и обсуждены на 81-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получен патент на изобретение «Способ экспресс-диагностики нарушений биоценоза влагалища методом аппаратной топографической рН-метрии».

Положения, выносимые на защиту:

1. Аппаратная топографическая рН-метрия вагинального содержимого является методом, позволяющим оценить функциональное состояние микробиоты влагалища путём построения индивидуальной пространственной карты рН вагинальной среды.

2. Независимым фактором риска развития рецидива бактериального вагиноза после завершения курса терапии является отклонение индивидуальных значений рН влагалища пациентки за пределы границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения.

3. Эффективным методом профилактики рецидивов бактериального вагиноза является восстановление значений рН влагалища в границах пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения БВ, путем применения пре- и пробиотиков.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 рисунками и 6 Таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 134 источника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнялась в три этапа (Рисунок 1). На первом этапе в исследовании приняли участие 422 женщины, получившие лечение по поводу рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». Всем пациенткам проведена оценка рН отделяемого влагалища методом аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды (АТПМ ВС) с построением индивидуальных пространственных карт рН вагинальной среды (ПК ВС). Пространственная карта рН вагинальной среды создавалась для наглядной оценки рН в виде лепестковой диаграммы. Для ее построения переносятся на бумагу по циферблату точки рН-1, рН-2, рН-3, рН-4, рН-5, рН-6, которые располагаются по шести

осям, согласно замеренным значениям pH, соединяются между собой линиями, после чего получают индивидуальную ПК ВС (Рисунок 2,3). Далее в течение 6 месяцев было проведено проспективное наблюдательное исследование, позволившее выявить женщин, у которых в течение указанного периода не развились клинические признаки рецидива БВ (n=295). На основании индивидуальных пространственных карт pH вагинальной среды таких женщин была построена пространственная карта pH вагинальной среды при безрецидивном течении (Рисунок 4).

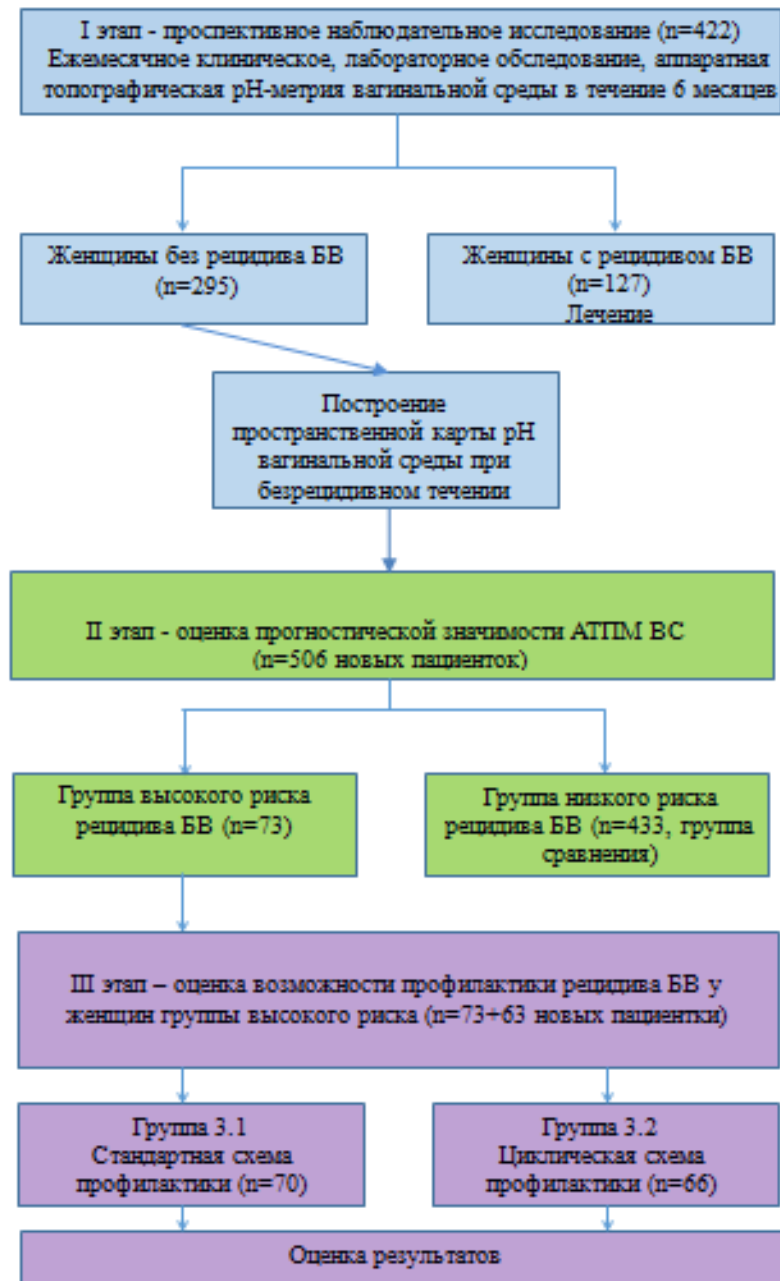


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Для оценки прогностической значимости ПК ВС при безрецидивном течении в развитии рецидива БВ был спланирован и проведен второй этап исследования. Из пациенток, получивших лечение рецидива БВ, были сформированы две группы: в первую группу вошли 73 пациентки, у которых индивидуальная ПК ВС выходила за

пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении (группа высокого риска). Во вторую группу второго этапа были включены 433 женщины, чьи индивидуальные ПК ВС располагались внутри границ ПК ВС при безрецидивном течении (группа низкого риска). В течение 6 месяцев за всеми пациентками второго этапа проводилось динамическое наблюдение, включавшее оценку признаков БВ и измерение pH вагинальной среды.

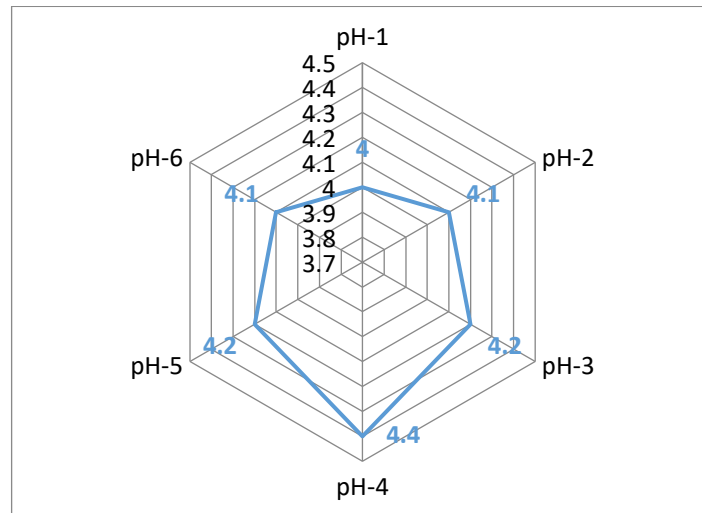


Рисунок 2 - Пространственная карта pH вагинальной среды.

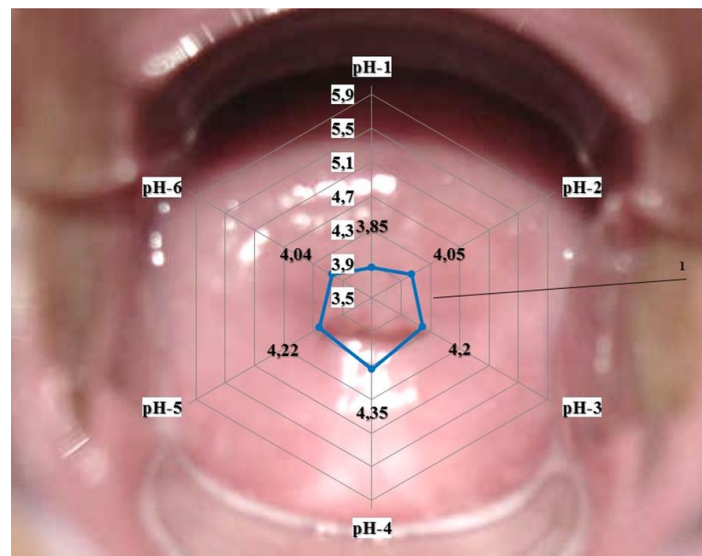


Рисунок 3 - Проекция пространственной карты pH вагинальной среды на своды влагалища и шейку матки.

На третьем этапе исследования была произведена оценка возможности эффективной профилактики бактериального вагиноза. Для этого пациентки, получившие лечение по поводу рецидива БВ и относящиеся к группе высокого риска по его развитию, были разделены методом простой рандомизации на две группы. В группу 3.1 вошли 70 женщин (контрольная группа), которым проводилась стандартная противорецидивная терапия, в группу 3.2 вошли 66 женщин (основная группа), которым назначалась циклическая схема профилактики с целью восстановления нормальных значений pH влагалища (по результатам АТПМ ВС). Только после

достижения нормальных значений pH за всеми пациентками третьего этапа проводилось динамическое наблюдение, включавшее оценку признаков БВ и измерение pH вагинальной среды.

При выполнении исследовательской части работы производились сбор анамнеза, оценка соматического и акушерско-гинекологического статуса, менструальной и репродуктивной функций, применялись общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. В ходе гинекологического осмотра выполнялась АТПМ ВС в шести точках по запатентованной авторской технологии. Комплекс лабораторных методов включал микроскопическое исследование влагалищного содержимого, комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта путем сравнения содержания конкретных представителей микробиоты влагалища с общей бактериальной массой (ОБМ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме «реального времени». При необходимости пациентка направлялась на консультирование к смежным специалистам.

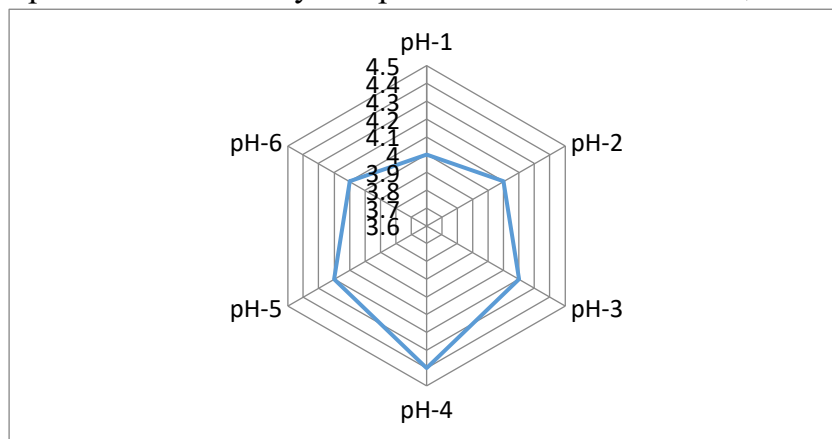


Рисунок 4 -Пространственная карта pH вагинальной среды, характерная для безрецидивного течения.

Статистическая обработка сведений проводилась с помощью пакетов аналитических программ «Microsoft Excel», «Statistica 10.0», «Eviews 9.0». Осуществлялся анализ данных, для этого применялись параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики. Использовался многофункциональный аналитический пакет «Statistica 10.0» для подтверждения гипотезы о равенстве средних для двух данных из различных главных совокупностей с применением двухвыборочного t-теста Стьюдента. В основе аналитической меры достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Показатели оценивались с указанием средней по совокупности $M \pm m$. Оценку уровней значимых ($p < 0,05$) и достоверных ($p < 0,001$) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полиметрическим) признакам производили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Фишера, по качественным признакам – методом χ^2 -квадрат 2×2 . Определяли 95% доверительный интервал. Для анализа соотношения средних величин в двух независимых выборках использовался U тест по методу Манна-Уитни. Для сравнения

независимых категориальных дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп – тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки p . Традиционно достоверность при $p < 0,05$ оценивалась как значимая, при $p < 0,01$ – как очень значимая, а при вероятности ошибки $p < 0,001$ – как максимально значимая. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи параметров – кластерным анализом с использованием критерия Пирсона.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АППАРАТНОЙ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ РН-МЕТРИИ ВАГИНАЛЬНОЙ СРЕДЫ

На первом этапе исследования было обследовано 422 женщины, получившие лечение по поводу рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». После завершения лечебно-профилактических мероприятий женщины с рецидивом БВ были подвергнуты обследованию, включающему проведение АТПМ ВС. Далее пациентки находились под динамическим наблюдением, которое включало: гинекологический осмотр, оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

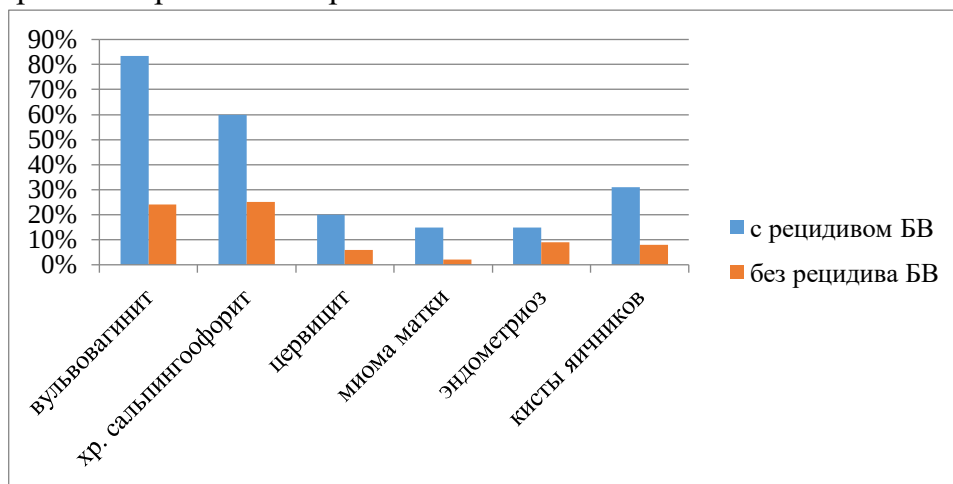


Рисунок 6 - Структура гинекологической патологии у женщин, вошедших в I этап исследования.

Бактериальный вагиноз в течение первого месяца наблюдения был диагностирован у 48 женщин (10,8%), пик заболеваемости пришелся на первые три месяца наблюдения.

По итогам было сформировано две группы сравнения: I группа – женщины, у которых не наблюдался рецидив бактериального вагиноза (295 человек), II группа – пациентки, у которых в течение 6 месяцев наблюдения БВ развился (127 женщин).

Средний возраст пациенток с отсутствием рецидива БВ в течение 6 месяцев наблюдения составил $23,96 \pm 3,59$ лет и был достоверно меньше, чем у женщин с рецидивом БВ – $30,58 \pm 7,26$ ($p < 0,01$ в обоих случаях).

Гинекологический анамнез выявил высокую заболеваемость вульвовагинитом у женщин с рецидивом БВ в течение полугода наблюдений (83,5%), тогда как у пациенток без рецидива БВ аналогичный показатель составил 24,1%. Хронический сальпингоофорит в группе с рецидивом БВ отмечался в 59,8% случаев, а у пациенток без рецидива БВ лишь в 25,1%. Аналогичная тенденция прослеживалась и по распространённости диагноза «цервицит» в анамнезе – 19,7 и 5,8% соответственно. Миома матки чаще встречалась у женщин с рецидивом БВ – 15,0%, в то время как без рецидива – только у 2,0% пациенток; эндометриоз был диагностирован у 15,0% пациенток с рецидивом БВ и у 8,8% женщин с отсутствием рецидива БВ; кисты яичников – у 30,7 и 8,1% обследуемых соответственно (Рисунок 6).

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии показал высокую частоту встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы у женщин при наличии рецидива бактериального вагиноза.

Основными жалобами женщин при развитии рецидива БВ в течение 6 месяцев наблюдения стали обильные выделения из влагалища с неприятным запахом (75,6% случаев), бели жидкой консистенции (68,1%), выделения из половых путей серого цвета (55,4%), зуд в промежности (60,0%), жжение и дискомфорт в области преддверия влагалища и промежности (23,7%), диспареуния – у 37,8% женщин с рецидивом БВ. У 42,3% пациенток была отмечена гиперемия наружных половых органов, отек вульвы был диагностирован у 21,5% женщин, гиперемия слизистых оболочек влагалища и шейки матки имели место у 24,2% женщин, отек – у 14,9% женщин данной группы. Патологические выделения с неприятным запахом присутствовали у всех женщин, цвет выделений в большинстве случаев был серым (71,0%), в остальных случаях – молочным, пенистый характер выделений определялся у 24,9% пациенток, у 74,2% женщин они имели жидкую консистенцию. При проведении аминного теста у 100% пациенток данной группы был отмечен положительный результат. Указанные симптомы полностью отсутствовали у пациенток, которых отнесли к группе без развития рецидива бактериального вагиноза.

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток с рецидивом БВ выявил снижение или отсутствие в мазках *Lactobacillus spp.*, грамвариабильная флора в умеренном количестве присутствовала у 34,9%, «ключевые клетки» в мазках обнаружались у 94,4% женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 9,6% пациенток. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены.

Исследование вагинального содержимого у женщин с рецидивом БВ методом количественного ПЦР в режиме «реального времени» показало: в среднем степень колонизации составила $1,08 \pm 0,32 \times 10^7$ КОЕ/мл; обнаружение только *Gardnerella vaginalis* наблюдалось у 5,4% женщин; наличие ассоциации *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii* было зафиксировано у 34,8% обследуемых; наличие *Mobiluncus curtisii* и *Ureaplasma* – у 18,8% женщин; обнаружались *Gardnerella*

vaginalis, *Mycoplasma* 14,9% обследуемых; ассоциация *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnioni* диагностирована у 16,8% пациенток; сочетание *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* имело место у 9,3% женщин. Аналогичное исследование у женщин, которые не имели рецидив БВ, продемонстрировало следующие результаты: содержание грибов рода *Candida* составило $<10^4$ КОЕ/мл, *Ureaplasma* $<10^4$ КОЕ/мл, *Mycoplasma* $<10^4$ КОЕ/мл, содержание лактобацилл было более 80%.

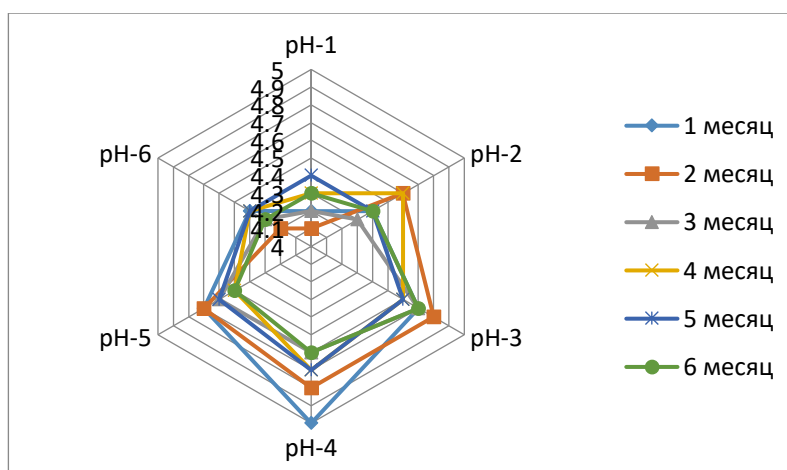


Рисунок 7 - Данные АТПМ ВС женщин с диагностированным рецидивом БВ на протяжении 6 месяцев после лечения.

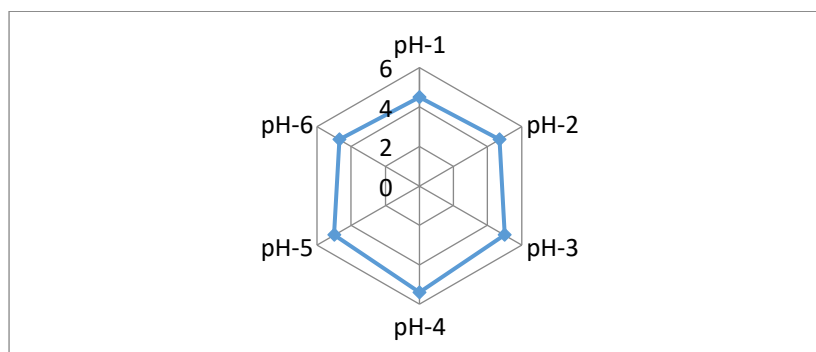


Рисунок 8 - Пространственная карта средних значений pH вагинальной среды у женщин с рецидивом БВ.

При определении кислотности влагалища методом АТПМ ВС у женщин с подтверждённым рецидивом БВ в течение 6 месяцев наблюдения были выявлены следующие особенности: в точке pH-1 медиана кислотности влагалища составила 4,5 [4,4; 4,6], в точке pH-2 – 4,7 [4,6; 4,8], в точке pH-3 – 5,0 [4,9; 5,1], pH-4 – 5,4 [5,2; 5,6], pH-5 – 5,0 [4,9; 5,1], pH-6 – 4,7 [4,6; 4,8] (Рисунок 7). Таким образом, у всех женщин данной группы регистрировалось увеличение вагинальной pH.

Комплексное ежемесячное гинекологическое обследование остальных женщин I этапа исследования не выявило патологических изменений в результатах клинико-лабораторного обследования в течение 6 месяцев наблюдения.

Из массива данных, полученных в результате определения кислотности влагалища методом АТПМ ВС, у женщин, среди которых в течение 6 месяцев

наблюдения не было выявлено рецидива БВ, были выделены характеризующие центральную тенденцию данные – 25 и 75 перцентили значений результатов рН-метрии для всей выборки. Значение кислотности влагалища в точке рН-1 составило 3,8 [3,7; 4,0], в точке рН-2 – 3,9 [3,7; 4,1], в точке рН-3 – 4,0 [3,8; 4,2], рН-4 – 4,3 [4,0; 4,4], рН-5 – 4,1 [3,8; 4,2], рН-6 – 3,9 [3,6; 4,1] соответственно. В связи с тем, что отклонение рН влагалища в кислую сторону не приведет к развитию бактериального вагиноза, было решено построить ПК ВС при безрецидивном течении по 75 перцентилю ПК ВС у женщин с низким риском развития БВ. С указанной картой в дальнейшем сравнивались результаты индивидуальных ПК ВС пациенток, принявших участие во II, III этапах клинического исследования (Рисунок 8, 9).

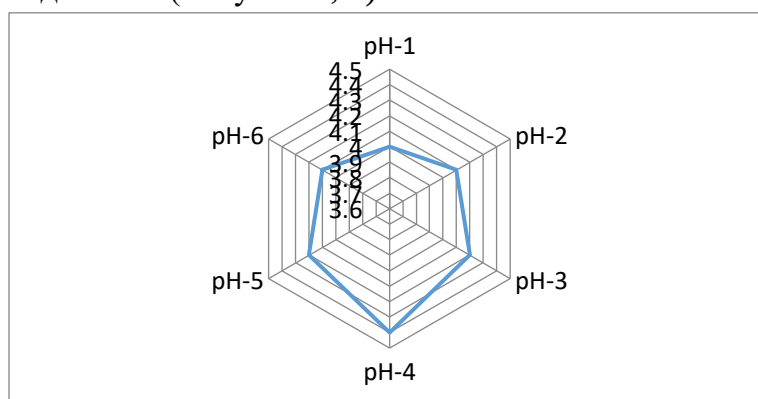


Рисунок 9 - Данные АТПМ ВС у женщин с отсутствием рецидива БВ в течение 6 месяцев после первичного приема (пространственная карта рН-метрии вагинальной среды при безрецидивном течении).

Оценка прогностической значимости проведения аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды

На первом этапе исследования было сделано предположение, что те пациентки, у которых значения индивидуальных ПК ВС выходят за границы ПК ВС при безрецидивном течении, входят в высокую группу риска по развитию рецидива БВ. С целью проверки указанной гипотезы был проведен II этап исследования. Было обследовано 506 женщин, получивших лечение по поводу рецидива БВ, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». После завершения лечебно-профилактических мероприятий женщины с рецидивом БВ были подвергнуты обследованию, включавшему проведение АТПМ ВС. В дальнейшем было проведено сравнение полученных от пациенток индивидуальных ПК ВС с ПК ВС при безрецидивном течении. Те пациентки, индивидуальные ПК ВС которых находились в границах ПК ВС при безрецидивном течении, стратифицировались в группу низкого риска рецидива БВ (433 человека). Те из них, чьи индивидуальные ПК ВС выходили за пределы ПК ВС при безрецидивном течении, были отнесены в группу высокого риска рецидива БВ (73 женщины) (Рисунок 10). Далее пациентки находились под динамическим наблюдением, которое включало: гинекологический осмотр, оценку четырех критериев Amsel, АТПМ ВС, микроскопическое исследование отделяемого

влагалища на флору и комплексную количественную оценку микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени».

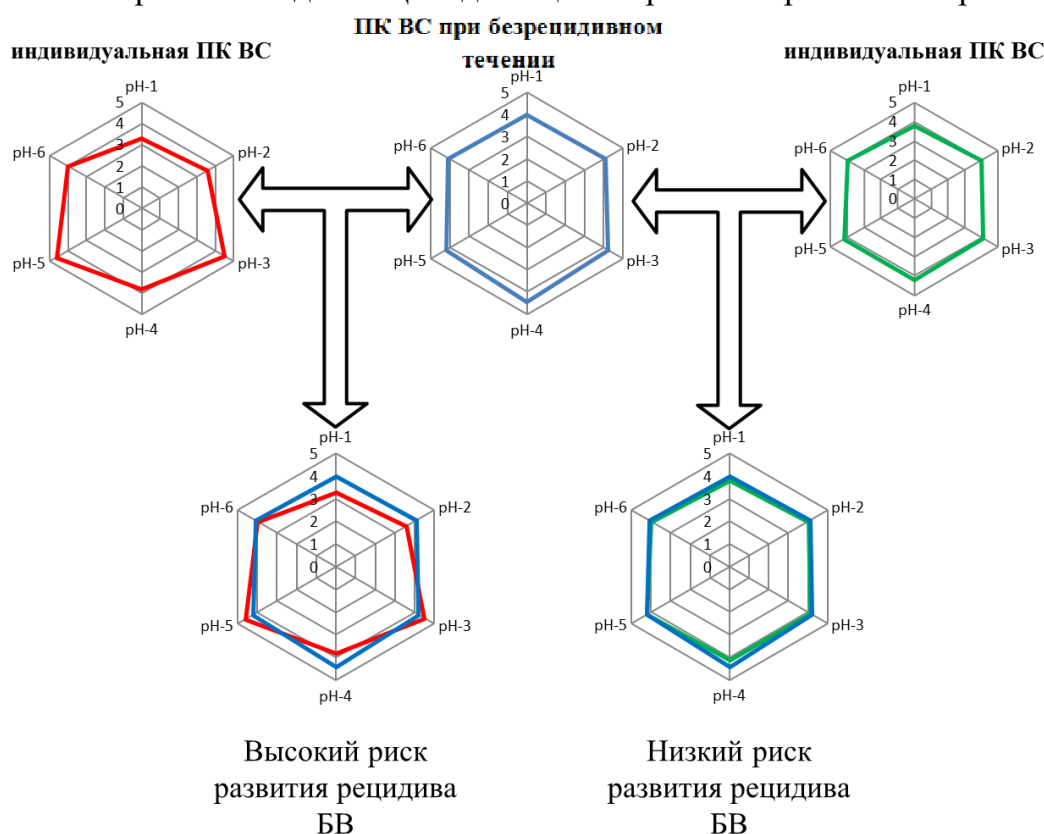


Рисунок 10 - Алгоритм стратификации пациенток по группам риска на II этапе исследования.

Средний возраст пациенток с низким риском развития БВ составил $24,76 \pm 3,12$ лет и был достоверно меньше, чем у женщин с высоким риском развития БВ – $29,84 \pm 5,23$ лет ($p < 0,01$). Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии показал высокую частоту встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Гинекологический анамнез выявил высокую заболеваемость вульвовагинитом у женщин с высоким риском развития БВ (68,5%), тогда как вульвовагинит в анамнезе у женщин с низким риском развития БВ отмечался только в 24,0% случаев. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении сальпигоофорита. Цервицит в анамнезе имели 15,1% женщин с высоким риском и 6,0% обследуемых с низким риском развития БВ. Миома матки чаще обнаруживалась у женщин с высоким риском рецидива БВ – 8,2%, по сравнению с пациентками низкого риска развития (2,1%), эндометриоз – у 13,7 и 9,0% женщин соответственно.

Жалобы пациентки обеих групп сравнения не предъявляли.

При объективном обследовании у всех пациенток наружные половые органы были развиты правильно, гиперемии и отек вульвы, влагалища и шейки матки не выявлялись, патологические выделения отсутствовали. Бимануальный осмотр женщин с высоким риском бактериального вагиноза выявил, что у всех осмотренных женщин матка имела плотную консистенцию, не отмечалось болезненности при пальпации

матки и придатков, размеры матки были увеличены у 6,8% женщин, «тяжистость» придатков отмечалась у 11,0% пациенток. Аналогичные данные были получены у женщин низкого риска развития БВ, в том числе у всех пациенток матка имела плотную консистенцию, болезненности при пальпации матки и придатков отмечено не было, увеличение размеров матки имело место в 1,4% случаев. Аминный тест во всех случаях дал отрицательный результат.

У пациенток с высоким риском развития бактериального вагиноза средний уровень рН влагалища при первом обращении в точке рН-1 был равен 4,1 [4,0; 4,2], в точке рН-2 – 4,1 [4,0; 4,4], в точке рН-3 – 4,3 [4,1; 4,4], рН-4 – 4,7 [4,4; 4,8], рН-5 – 4,3 [4,2; 4,5], рН-6 – 4,1 [4,0; 4,3] (Рисунок 11).

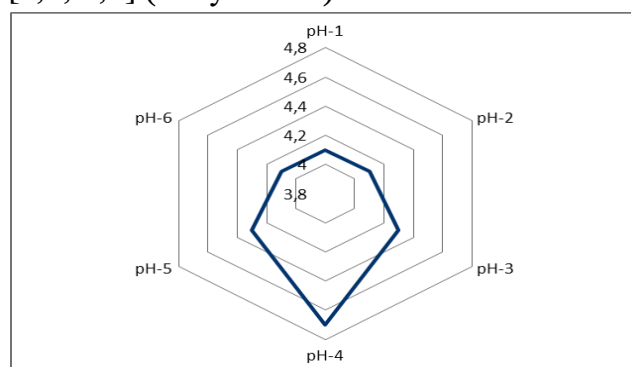


Рисунок 11 - Пространственная карта рН вагинальной среды у женщин с высоким риском развития рецидива бактериального вагиноза.

Таблица 1 - Характер повышения рН вагинальной среды при АТПМ ВС у женщин с высоким риском развития рецидива БВ с данными ПК ВС при безрецидивном течении

Отклонение рН влагалища по одной из осей		Отклонение рН влагалища по двум из осей		Отклонение рН влагалища по трем из осей		Отклонение рН влагалища по четырем из осей	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
52	81,3	5	7,8	4	6,2	7	9,4

У большинства женщин (81,3%) группы высокого риска по развитию рецидива БВ на первичном приеме при проведении АТПМ ВС было обнаружено повышение вагинальной рН по одной из осей в сравнении с индивидуальной ПК ВС при безрецидивном течении (Таблица 1), реже всего встречалось отклонение рН вагинальной среды в сторону повышения рН по трём осям (6,2%).

Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток с высоким и низким риском развития бактериального вагиноза выявил наличие в мазках *Lactobacillus spp.* в умеренном количестве у 100% женщин, кокковая флора в умеренном количестве присутствовала у 32,9% пациенток с высоким риском и у 12,0% пациенток с низким риском развития бактериального вагиноза, «ключевые клетки» в мазках не обнаружили ни у одной из женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 9,6% пациенток с высоким риском бактериального вагиноза. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены ни у одной пациентки.

У пациенток группы низкого риска общая бактериальная масса соответствовала норме, в вагинальном содержимом у незначительного количества женщин (11,8%) присутствовали условно-патогенные микроорганизмы *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnioni*. Микробный пейзаж больных бактериальным вагинозом во многом соответствовал микробному пейзажу пациенток высокого риска развития бактериального вагиноза. Максимально часто встречались следующие микробные ассоциации: *Gardnerella vaginalis*+ *Mobiluncus curtisii* (16,8%), *Mobiluncus curtisii* + *Ureaplasma* (9,3%), *Gardnerella vaginalis*+ *Mycoplasma* (14,9%), *Atopobium vaginae* + *Megasphaera*+ *Leptotrichia amnion* (34,8%), *Gardnerella vaginalis* + *Atopobium vaginae* (18,9%).

В результате анализа количественного ПЦР вагинального содержимого в режиме «реального времени» у пациенток группы высокого риска по развитию БВ, имевших отклонения по одной и более осей по сравнению с ПК ВС при безрецидивном течении, было установлено, что у 41 пациентки (64,1%) в микробном пейзаже вагинальной микрофлоры не были обнаружены патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, а общая бактериальная масса была более 10^6 КОЕ/мл.

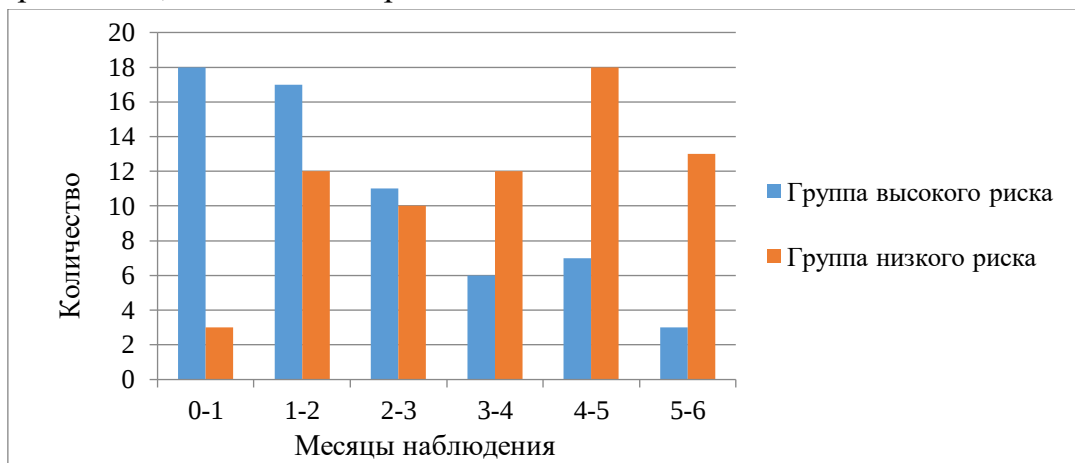


Рисунок 12 - Динамика заболеваемости бактериальным вагинозом у пациенток II этапа исследования.

В группе пациенток с высоким риском развития рецидива бактериального вагиноза в течение первого месяца бактериальный вагиноз был диагностирован у 18 пациенток (24,6%), пик заболеваемости пришелся на первые три месяца наблюдения (Рисунок 12).

Таким образом, в течение 6 месяцев наблюдения у женщин высокой группы риска развития рецидива БВ был выявлен у 85,0% пациенток, тогда как у женщин низкого риска рецидива БВ данное заболевание проявило себя гораздо реже ($p < 0,005$) – только у 68 женщин (15,7%) – и отличалось более поздним началом.

У женщин с диагностированным рецидивом БВ в 53,2% случаев были подтверждены все 4 критерия Amsel; у 29,4% пациенток было подтверждено наличие «ключевых клеток», положительного аминного теста и повышения влагалищной pH в заднем своде до значений $>4,5$; у 18,6% женщин присутствовали обильные выделения с неприятным запахом, «ключевые клетки» во влагалищном мазке и смещение pH в щелочную сторону в заднем своде влагалища. Тем пациенткам, у которых в течение 6

месяцев наблюдения развился бактериальный вагиноз, была назначена терапия, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин»:

- 1 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день – клиндамицин крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь);
- 9 – 13 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Далее эти пациентки получали профилактическую схему ведения, включавшую применение вагинальных суппозиторий с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев.

У части пациенток (8,2%) с высоким риском развития рецидива БВ и у 3,5% женщин с низким риском развития рецидива БВ в течение 6 месяцев проспективного наблюдения появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлен значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. У 16,4% женщин данной группы жалобы отсутствовали, но при микроскопическом исследовании влагалищного содержимого присутствовал значительный лейкоцитоз, эпителий в большом количестве, наличие в большом количестве кокков. У всех женщин «ключевые клетки» отсутствовали, аминный тест был отрицательным, при построении ПК ВС не было зафиксировано смещения кислотности ни по одной из осей $pH > 4,5$. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита, данный диагноз был поставлен 24,6% пациенток с высоким риском развития рецидива БВ и 9,5% пациенток с низким риском развития рецидива БВ. В соответствии с установленным диагнозом была назначена терапия, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», эта часть женщин была исключена из дальнейшего исследования.

Для анализа результатов II этапа исследования было решено использовать тест корреляции Спирмена для выявления значимости отклонения вагинальной pH от нормы в прогнозировании рецидивирования бактериального вагиноза.

При расчёте коэффициента корреляции Спирмена для установления связи между выявленным отклонением pH влагалища при АТПМ ВС от нормы и возникновением рецидива бактериального вагиноза в течение 6 месяцев у женщин с БВ указанный показатель составил 0,52 ($p < 0,05$), что говорит о наличии статистически значимой корреляционной связи умеренной тесноты, также были рассчитаны чувствительность и специфичность, которые составили 92,1 и 84,3% соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 - Прогностическая значимость отклонений результатов АТПМ ВС за пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении в прогнозировании развития бактериального вагиноза

	Коэффициент корреляции Спирмена	Чувствительность	Специфичность
Высокий риск развития БВ	0,32 ($p<0,05$)	86,2%	71,8%
Низкий риск развития БВ	0,52 ($p<0,05$)	92,1%	84,3%

У женщин группы высокого риска развития БВ в течение 6 месяцев наблюдения для выявления взаимосвязи между отклонением вагинальной pH от нормальной и диагностированным у этих пациенток БВ был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Он составил 0,32 ($p<0,05$), что говорит о наличии статистически значимой корреляционной связи умеренной тесноты. Для метода АТПМ ВС были рассчитаны чувствительность и специфичность возникновения бактериального вагиноза у женщин с высоким риском развития БВ на протяжении полугода наблюдения при выявленном отклонении pH влагалища от нормы, которая составила 86,2 и 71,8% соответственно.

Полученные результаты позволяют использовать метод аппаратной топографической pH-метрии вагинальной среды в прогнозировании развития бактериального вагиноза методом сравнения значений индивидуальных ПК ВС пациенток после завершения лечебно-профилактических мероприятий по поводу рецидива заболевания, с ПК ВС при безрецидивном течении.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

При подготовке к III этапу исследования были отобраны женщины, страдающие рецидивирующим бактериальным вагинозом и получившие по этому поводу терапию, согласно федеральным рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». Те пациентки, у которых лечение было признано эффективным, а значения индивидуальных ПК ВС выходили за границы ПК ВС при безрецидивном течении, вошли в III этап исследования (136 человек).

Средний возраст пациенток составил $29,16 \pm 5,95$ лет. Гинекологические заболевания в анамнезе имелись у 70,6% женщин и были представлены преимущественно воспалительными заболеваниями в виде вульвовагинита, хронического сальпингоофорита и цервицита. Миома матки имела у 17,6% женщин, эндометриоз – у 8,8% пациенток. Жалоб пациентки на момент включения в исследование не предъявляли.

При объективном обследовании у всех пациенток наружные половые органы были развиты правильно, гиперемия и отек вульвы отсутствовали, патологические выделения из половых органов отсутствовали. Бимануальный осмотр выявил, что размеры матки были увеличены у 3,7% женщин, матка имела плотную консистенцию, болезненность при пальпации матки и придатков не отмечалась. Аминный тест во всех случаях был отрицательный.

При определении кислотности влагалища методом АТПМ ВС у женщин, отобранных на III этап исследования, было выявлено, что в точке рН-1 медиана кислотности влагалища составила 4,2 [4,1; 4,6], в точке рН-2 – 4,7 [4,6; 5,4], в точке рН-3 – 4,9 [4,9; 5,2], рН-4 – 5,0 [4,8; 5,5], рН-5 – 4,6 [4,3; 4,8], рН-6 – 4,2 [4,1; 4,4]. У всех женщин данной группы регистрировалось отклонение значений индивидуальных ПК ВС за пределы границ ПК ВС при безрецидивном течении (Рисунок 13).

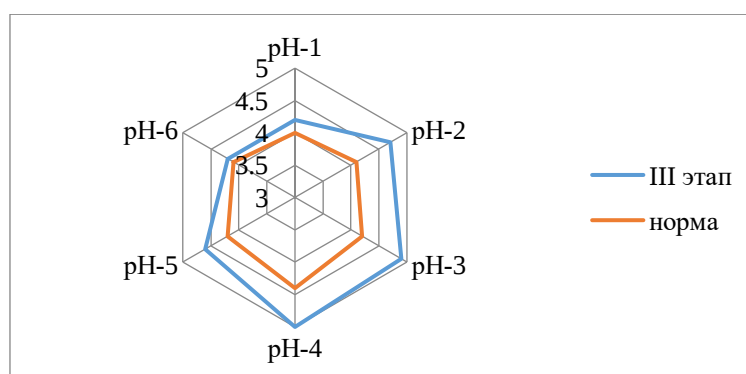


Рисунок 13 - Средние значения результатов АТПМ ВС женщин III этапа исследования в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении.

У большинства женщин, принявших участие в III этапе исследования, после эффективного лечения рецидива БВ при проведении АТПМ ВС было обнаружено повышение рН вагинальной среды только по 1 из осей в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении, одновременно по 2 из осей регистрировалось изменение рН в щелочную сторону у 25,0% женщин, по 4 из осей – у 16,2% пациенток, реже всего встречалось отклонение рН вагинальной среды в сторону повышения рН по 3 осям (13,2%) (Таблица 3).

Анализ частоты отклонения вагинальной рН в зависимости от топографии измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН влагалища в точке рН-4, реже всего – в точках рН-1, рН-6. Анализ микроскопического исследования влагалищного содержимого у пациенток III этапа исследования выявил наличие в мазках *Lactobacillus spp.* в умеренном количестве у 100% женщин, кокковая флора в умеренном количестве присутствовала у 57,4% пациенток, «ключевые» клетки в мазках не обнаружили ни у одной из женщин, умеренный лейкоцитоз имел место у 3,7% пациенток III этапа исследования после лечения рецидива БВ. *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были обнаружены ни у одной из женщин.

Таблица 3 - Характер повышения рН вагинальной среды при АТПМ ВС у женщин с высоким риском развития рецидива БВ с данными ПК ВС при безрецидивном течении

Отклонение рН влагалища по 1 из осей		Отклонение рН влагалища по 2 из осей		Отклонение рН влагалища по 3 из осей		Отклонение рН влагалища по 4 из осей	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%

62	45,6	34	25,0	18	13,2	22	16,2
----	------	----	------	----	------	----	------

Используя метод простой рандомизации, все пациентки были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 70 женщин, где проводилась стандартная противорецидивная терапия, включающая применение вагинальных суппозиториях с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. В основную вошли 66 пациенток, которым противорецидивная терапия проводилась по следующей схеме:

- 1 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2 – 8 день после прекращения менструального кровотечения – препарат лактобактерий (*L. casei rhamnosus Doderleini*) – по 1 капсуле вагинально утром и вечером;
- 9 – 13 день после прекращения менструального кровотечения – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

Оставшиеся до окончания менструального цикла дни пациентка никакой профилактики не получала. В первый день после окончания менструального кровотечения следующего менструального цикла пациентке проводилась АТПМ ВС в шести точках. При наличии отклонения pH хотя бы по 1 из осей при построении индивидуальной ПК ВС в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении назначался повторный курс профилактики по указанной выше схеме до того момента, пока pH вагинальной среды пациентки по результатам АТПМ ВС в шести точках не приходил в соответствие с ПК ВС при безрецидивном течении.

Все пациентки, вошедшие в группы III этапа исследования, на протяжении 6 месяцев после завершения терапии подвергались ежемесячному контролю состояния вагинального здоровья, для чего им проводился гинекологический осмотр, включающий осмотр в зеркалах, аминный тест, бимануальное вагинальное исследование, взятие материала для микроскопического исследования на флору, АТПМ ВС.

У 55 женщин (78,6%) контрольной группы сразу после завершения курса профилактических мероприятий на контрольном приеме было зафиксировано отклонение pH вагинальной среды от нормы хотя бы в 1 точке при проведении АТПМ ВС (Рисунок 14).

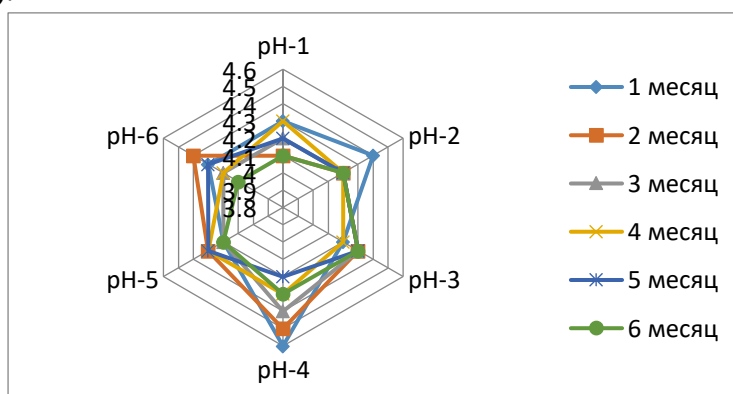


Рисунок 14 - Средние показатели АТПМ ВС женщин контрольной группы сравнения в течение 6 месяцев.

При проведении АТПМ ВС у женщин контрольной группы через 1 месяц не регистрировалось изменение рН по сравнению с ПК ВС при безрецидивном течении у 21,4% женщин, рецидив БВ среди них был выявлен у 6,7%. В большинстве случаев отмечалось отклонение рН вагинальной среды в сравнении с данными вагинальной рН-метрии при безрецидивном течении одновременно по 2 осям (28,6%).

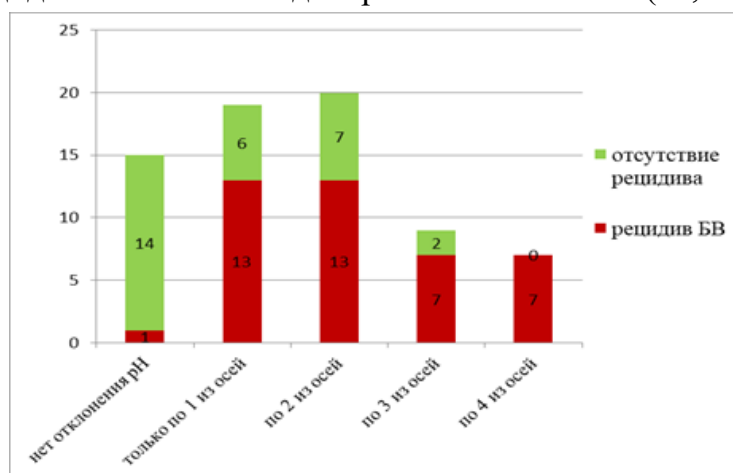


Рисунок 15 - Зависимость развития рецидива БВ от результатов АТПМ ВС у женщин контрольной группы III этапа исследования.

Самые высокие показатели частоты рецидивирования БВ были зарегистрированы у женщин, имевших отклонение рН вагинальной среды в сравнении с данными вагинальной рН-метрии при безрецидивном течении одновременно по 3 осям (77,8%) и по 4 осям (100%) (Рисунок 15).

В контрольной группе в течение 6 месяцев наблюдения рецидив БВ был диагностирован у 38,6%. У женщин с рецидивом БВ в 80,0% случаев были подтверждены все 4 критерия Amsel; у 40,0% пациенток было подтверждено наличие «ключевых» клеток, положительного аминного теста и повышения влагалищной рН в заднем своде до значений $>4,5$.

Анализ частоты отклонения рН вагинальной среды у женщин контрольной группы при АТПМ ВС в зависимости от точки измерения показал, что чаще всего регистрировалось повышение рН вагинальной среды в точке рН-4, а реже всего – в точках рН-1, рН-6.

У 5,7% контрольной группы во время мониторинга в течение полугода появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлен значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита. Эта часть обследуемых женщин была исключена из исследования. В соответствии с подтвержденным диагнозом назначалась этиотропная терапия.

Результаты проведения АТПМ ВС в шести точках у всех женщин основной группы III этапа при принятии решения о прекращении профилактики БВ соответствовали ПК ВС при безрецидивном течении. При этом после одного курса профилактической терапии индивидуальная карта рН-метрии влагалища соответствовала карте рН-метрии влагалища при безрецидивном течении у 16 пациенток, второго курса – у 10, третьего – у 15, четвертого – у 11, пятого – у 7, шестого – у 5, седьмого – у 2 пациенток.

Таким образом, после завершения курса профилактических мероприятий у 100% женщин основной группы индивидуальная ПК ВС соответствовала ПК ВС при безрецидивном течении. Через 1 месяц после завершения профилактических мероприятий было установлено, что индивидуальные карты ПК ВС соответствовали ПК ВС при безрецидивном течении у 87,9% женщин, через 6 месяцев наблюдения – у 78,8%.

У 4 пациенток (у 6,1%) основной группы в течение полугода появились жалобы на творожистые выделения с комочками из влагалища, во влагалищном мазке выявлены: значительный лейкоцитоз, наличие *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, эпителия в большом количестве. У всех женщин «ключевые клетки» отсутствовали. В итоге, в зависимости от клинико-лабораторных данных, была установлена этиология вагинита, назначено этиотропное лечение, данные пациентки были исключены из проводимого исследования.

У женщин в контрольной и основной группах с отклонением рН вагинальной среды как минимум по 1 из осей в сравнении с ПК ВС при безрецидивном течении, измеряемой методом АТПМ ВС, БВ рецидивировал достоверно чаще, чем у женщин, у которых рН вагинальной среды во всех точках находился в пределах границ ПК ВС при безрецидивном течении ($p < 0,05$). Рецидив БВ после противорецидивного лечения у женщин контрольной группы развивался достоверно чаще ($p = 0,00018$), по сравнению с женщинами основной группы III этапа исследования. Таким образом, профилактические мероприятия, включающие применение комплекса вагинальных пре- и пробиотиков под динамическим контролем значений рН влагалища, являются эффективным методом профилактики бактериального вагиноза у женщин группы риска развития рецидива заболевания.

Выводы

1. Применение аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды позволяет оценить состояние микробиоты влагалища.

2. Отклонение индивидуальных значений рН влагалища пациентки, завершившей курс терапии по поводу бактериального вагиноза, за пределы границ пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения, является интегральным фактором риска развития рецидива бактериального вагиноза.

3. Применение схемы циклической терапии, включающей сочетание пре- и пробиотиков, восстанавливает индивидуальные значения рН вагинальной среды пациентки в пределах границ значений пространственной карты рН при

безрецидивном течении, что является эффективным методом профилактики рецидивов бактериального вагиноза.

Практические рекомендации

1. Пациенткам, проходящим профилактический медицинский осмотр, рекомендовано обследование с применением аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды (АТПМ ВС).

2. Для эффективного своевременного обследования пациенток с клиническими признаками вагинального неблагополучия рекомендовано применение метода АТПМ ВС.

3. Женщины, у которых построенная индивидуальная пространственная карта рН вагинальной среды выходит за пределы границы пространственной карты рН вагинальной среды, характерной для безрецидивного течения, должны быть отнесены в группу риска по развитию бактериального вагиноза.

4. В группах риска по развитию бактериального вагиноза необходимо применять циклическую профилактическую терапию при динамическом контроле АТПМ ВС до полного восстановления всех показателей пространственной карты рН вагинальной среды по всем точкам. Схема профилактической терапии:

- 1 день – 1 таблетка препарата аскорбиновой кислоты вагинально;
- 2– 8 день – препарат лактобактерий – по 1 капсуле вагинально утром и вечером;
- 9 – 13 день – 1 таблетка в сутки препарата аскорбиновой кислоты вагинально.

5. Проведение аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды рекомендовано всем пациенткам с наличием факторов риска и рецидивирующей формой бактериального вагиноза.

Список публикаций по теме работы

1. Бактериальный вагиноз: проблемы ранней диагностики / А.Г. Ящук, З.А. Муртазина, А.В. Масленников [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. - № 4. – С. 156-161.

2. Пути совершенствования профилактики рецидивов бактериального вагиноза / А.Г. Ящук, З.А. Муртазина, А.В. Масленников [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 6. – С. 115-119.

3. Офисная диагностика бактериального вагиноза методом аппаратной топографической рН-метрии / А.Г. Ящук, З.А. Муртазина, Р.Р. Галимов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. - № 4. – С. 54-58.

4. Муртазина, З.А. Женщины группы риска по формированию бактериального вагиноза / З.А. Муртазина // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. - № 3. - С. 10-11.

5. Ящук, А.Г. Различные значения кислотности вагинальной среды как фактор риска манифестации бактериального вагиноза / А.Г. Ящук, З.А. Муртазина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и

детству: тезисы IV Общероссийской конференции с международным участием. – М., 2018. - С. 46.

Патент

6. Способ экспресс-диагностики нарушений биоценоза влагалища методом аппаратной топографической рН-метрии: патент РФ № 2017124299, 10.07.2017. // / Ящук А.Г., Галимов Р.Р., Муртазина З.А. - Патент России № 2651037 С1. 2017. Бюл. № 11.

Список условных обозначений и сокращений

АВ – аэробный вагинит
АГМ-МП – ацидометр микропроцессорный
АДФ – аденозиндифосфат
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АТПМ ВС – аппаратной топографической рН-метрии вагинальной среды
БВ – бактериальный вагиноз
ВМС – внутриматочная система
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
КОЕ – колониеобразующая единица
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
МКБ – мочекаменная болезнь
ОБМ – общая бактериальная масса
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острые респираторные заболевания
ПК ВС – пространственная карта рН вагинальной среды
ПЦР – полимеразная цепная реакция
УЗИ – ультразвуковое исследование

Муртазина Зинфира Альбертовна

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать «__»_____2018 г. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 032.
Гарнитура «Times New Roman». Отпечатано в типографии