

Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции

С.В.Рищук, Н.А.Татарова, М.С.Айрапетян

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург

Резюме

В статье представлены терминология и современные взгляды, касающиеся микробиоты влагалища, дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Особое внимание уделено эндокринной и иммунной регуляции эндогенной микробиоты влагалища и затронуты ее механизмы. Рассмотрены взаимоотношения эндогенной микрофлоры и возбудителей экзогенных половых инфекций, дана характеристика разновидностей дисбиоза влагалища, этапов развития эндогенной инфекции и ее клинических проявлений. Представлены диагностические подходы и принципы лечения эндогенной инфекции.

Ключевые слова: эндогенная микробиота влагалища, регуляция микробиоты, разновидности дисбиоза, диагностика и лечение эндогенной инфекции.

Endogenous microbiota of the vagina. Diagnostics and principles of dysbiotic process' correction

SV.Rishchuk, NA.Tatarova, MS.Airapetyan

Summary

The article presents the terminology and modern views on the microbiota of the vagina. The characteristic of endogenous and exogenous trigger factors leading to the violation of vaginal microbiocenosis are also being discussed. Special attention is paid to the endocrine and immune regulation of endogenous microbiota of the vagina and affected by its mechanisms, as well as the connection between endogenous microorganisms and pathogens of exogenous genital infections. The characteristic of varieties of dysbiosis of vagina, stages of development of endogenous infection and its clinical manifestations are mentioned below as well, as are various diagnostic approaches and principles of endogenous infection treatment.

Key words: endogenous microbiota of the vagina, regulation of microbiota, varieties of dysbiosis, diagnosis and treatment of endogenous infection.

Сведения об авторах

Рищук Сергей Владимирович – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова
Татарова Нина Александровна – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова.
E-mail: nina-tatarova@yandex.ru
Айрапетян Маргарита Саргисовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Микробиота влагалища, как и других биотопов человека, является многообразной – от бактерий и простейших до хламидий и вирусов. Она представлена не только конкретными микроорганизмами, но и целыми микробными сообществами, которые можно обнаружить и изучить только с помощью методов метагеномики. Несмотря на современный уровень науки и более чем 100-летний период исследований, наши представления о микробиоте человека по-прежнему остаются рамочными. Системные проблемы ее изучения наглядно представлены на модели исследования микробиоты кишечника. Так, из 1200 известных обитателей кишечника человека только 12% выявляются одновременно с помощью молекулярных и культуральных методов. В то же время около 75% могут быть обнаружены исключительно по генетическому маркеру SSU рибосомальной РНК, так как это преимущественно некультивируемые микроорганизмы. Полученная таким путем информация свидетельствует о том, что количество обитающих в желудочно-кишечном тракте и других биотопах видов могут исчисляться тысячами. Однако молекулярно-биологические методы изучения микробиоты не должны вытеснить культуральные. Подробные фенотипические и молекулярно-генетические характеристики представителей микрофлоры человека необходимы для успешного поиска новых пробиотиков [12].

Микробиота влагалища изменяется в течение всей жизни (препубертатный период, репродуктивные годы и постменопауза), менструального цикла, а также ежедневно и ежечасно. Способность комменсальных микроорганизмов предохранять регион от вторжения собственной микрофлоры из других полостей и микрофлоры полового партнера является уникальной. При этом окружение слизистых пребывает в постоянных изменениях, которые

обусловлены гормонами, диетой, мочеиспусканием, дефекацией, менструацией, гигиеническими процедурами и инфекциями. Указанные обстоятельства существенно влияют на качество жизни женщины.

Вариабильность и полиморфность микрофлоры влагалища или эндогенной микробиоты влагалища приносят сомнение в правомочности традиционного названия «нормальная микрофлора» и вынуждают пересматривать основную терминологию.

С точки зрения здравого смысла, если говорить о микрофлоре влагалища или других полостей, то нельзя весь спектр микроорганизмов называть нормальной микрофлорой. Необходимо говорить прежде всего об эндогенной микрофлоре, или эндогенной микробиоте, или эндогенном микробиоценозе. Как частный случай можно рассматривать урогенитальную эндогенную микрофлору или урогенитальную эндогенную микробиоту, которая обитает на определенном участке и составляет определенный биотоп. Если быть точнее, то биотоп – это участок среды обитания эндогенной микрофлоры, характеризующийся однородными условиями существования. Эндогенная микрофлора данного конкретного биотопа составляет его микробиоценоз, или микробиоту. Поэтому каждому биотопу соответствует свой микробиоценоз, или микробиота. Частным случаем в мочеполовой системе являются вагинальный и уретральный биотопы.

Эндогенную микрофлору, микробиоту, или эндогенный микробиоценоз (в данном случае вагинальную микробиоту), можно подразделить на облигатную (резидентную, постоянную, индигенную, автохтонную) и факультативную (транзитную, непостоянную, аллохтонную) [8, 11]. Облигатная, или резидентная, флора является постоянной и претендует на название нормальной. Ее взаимоотношения с

Таблица 1. Эндогенная микробиота вагины [27, 42]

Микроорганизмы	Частота обнаружения, %*	Условная патогенность
Факультативные анаэробные бактерии		
<i>Lactobacillus spp.</i>	50–90/71–100	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	0–65/62	+
<i>Corynebacterium spp.</i>	0–60/30–40	+
<i>Atopobium spp.</i>	?	+
<i>Streptococcus spp.</i>	10–59/30–40	+
<i>Enterococcus spp.</i>	0–27	+
<i>Gardnerella vaginalis</i>	17–43/6–60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6–15/5–30	+
<i>Ureaplasma spp.</i>	0–54/6–7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2–15	+
Облигатные анаэробные бактерии		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	14–28/80–88	+
<i>Lactobacillus spp.</i>	29–60/5–30	--
<i>Eubacterium spp.</i>	0–36	+
<i>Bacteroides spp.</i>	4–80/9–13	+
<i>Fusobacterium spp.</i>	0–23/14–40	+/-
<i>Veillonella spp.</i>	9–29/11–14	+/-
<i>Propionibacterium spp.</i>	0–14/25	+
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5–15/12	--
<i>Clostridium spp.</i>	5–18/10–25	+
<i>Prevotella spp.</i>	60	+
<i>Porphyromonas spp.</i>	31	+
<i>Mobiluncus spp.</i>	30–90	+
Грибы рода <i>Candida</i>		
Грибы	13–16/15–20	+
*Вариация частоты встречаемости связана с вариациями данных разных авторов.		

макроорганизмом формируются на одной из разновидностей симбиоза – мутуализме (от лат. *mutuus* – взаимный), который предполагает извлечение из совместного сосуществования макро- и микроорганизма взаимных выгод. При этом микроорганизм живет в определенном биотопе, не причиняя вреда макроорганизму (отсутствие факторов патогенности) и при этом обеспечивает колонизационную резистентность в данном биотопе [2]. Колонизационная резистентность определяется как совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, т.е. реализуются ее микробицидные и фунгицидные свойства [30].

Эндогенная микробиота вагины представлена в табл. 1. Критериями, которые позволяют отнести микроорганизм к облигатной (резидентной) микрофлоре, являются встречаемость почти у 100% популяции здоровых женщин и отсутствие патогенности (условной патогенности). Из факультативных анаэробных бактерий таким условиям удовлетворяют *Lactobacillus spp.* У 30–60% женщин они могут сочетаться с облигатными анаэробными лактобациллами, еще у 12–15% – с *Bifidobacterium spp.*, которые также являются облигатными анаэробными бактериями.

Все остальные бактерии и грибы, а также не представленные в таблице вирусы и простейшие (*Trichomonas vaginalis*), целесообразно отнести к факультативной части вагинальной микробиоты. Эта группа микроорганизмов встречается в определенной части популяции женщин и обладает условной патогенностью.

Облигатная микробиота обладает очень важным свойством – колонизационной резистентностью, механизмы которой следующие:

- 1) блокирование рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов;
- 2) конкуренция с последними за пищевые субстанции;
- 3) стимуляция подвижности эпителия слизистых и процесса его обновления на поверхности ворсинок;

Таблица 2. Основные эндогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища

Эндогенные триггерные факторы
• Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, беременности, после родов и абортов
• Нарушение в системе общего и местного иммунитета
• Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции лизогении в лактофлоре
• Снижение удельного веса H_2O_2 -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл)
• Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)
• Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища

Таблица 3. Основные экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища

Экзогенные триггерные факторы
• Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия
• Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре)
• Беспорядочные половые связи с большим числом сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору)
• Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии
• Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, внутриматочные средства и т.п., спермициды
• Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе облучения)
• Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)
• Репродуктивно значимые инфекции (хламидии, микоплазмы, трихомонады и др.)

- 4) продукция короткоцепочечных жирных кислот, перекисей, бактериоцитов, лизоцима и других антимикробных субстанций;
- 5) детоксикация ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации;
- 6) индукция иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам;
- 7) продукция стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности;
- 8) косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов [2, 11].

Под влиянием эндогенных и экзогенных факторов происходит постоянное изменение микробиоты влагалищного биотопа (табл. 2, 3).

Изменение микробиоты влагалищного биотопа происходит в зависимости от возраста (табл. 4). Существует ряд факторов женского организма, которые контролируют и корригируют состав вагинальной микрофлоры. Наиболее неблагоприятным периодом в плане снижения качества и количества облигатной бактериальной микрофлоры является препубертатный и постменопаузальный возраст. В эти периоды снижается количество гликогена, значение pH становится нейтральным и ухудшается рецепция лактофлоры к влагалищному эпителию, что, в свою очередь, приводит к преобладанию облигатных анаэробов. Вероятной причиной происходящего может быть изменение уровня эстрогенов.

Если говорить о причинах формирования дисбиотического процесса влагалища, то основными, на наш взгляд, могут быть следующие:

- 1) изменение pH влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные);

Рис. 1. Влияние увеличения pH вагинальной среды на микробиоту влагалища.

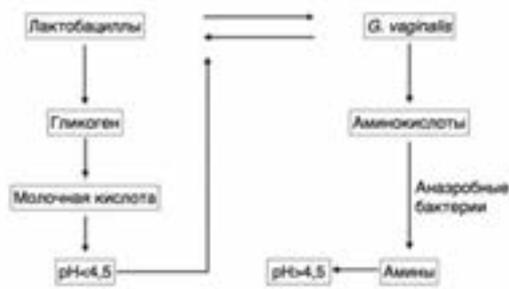


Рис. 2. Индукция лизогении в лактофлоре.

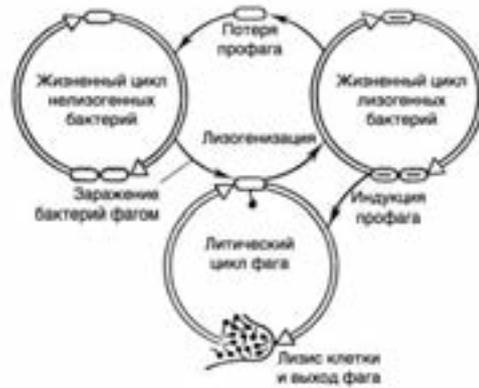


Таблица 4. Физиологическое состояние влагалища у здоровых женщин на протяжении жизни [11]

Показатели	Возрастной период	Беременность, новорожденность	Препубертатный	Постпубертатный	Постменопаузальный
Уровень эстрогенов		+++ Высокий	+ Низкий	+++ Высокий	+ Низкий
Значение pH		Кислое	Нейтральное	Кислое	Нейтральное
Окислительно-восстановительный потенциал		Повышен	Снижен	Повышен	Снижен
Содержание гликогена		Очень высокое ++++	Низкое +	Высокое +++	Низкое +
Облигатные анаэробы		Не преобладают	Преобладают	Не преобладают	Преобладают
Общее количество бактерий		Повышено ↑	Понижено ↓	Повышено ↑	Понижено ↓
Разнообразие микроорганизмов		Повышено ↑	Понижено ↓	Повышено ↑	Понижено ↓

- индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и в результате этого – снижению колонизационной резистентности;
- нарушение в системе общего и местного иммунитета (не последнюю роль в этом случае может играть эндокринный статус и половые инфекции).

Механизм влияния изменения pH является наиболее показательным при формировании бактериального вагиноза (БВ) – дисбиоза влагалища с преобладанием анаэробной части факультативной микробиоты (рис. 1). Доказано, что адгезия вагинальных штаммов лактобацилл на эпителиальных клетках связана с их фибронектинсвязывающей способностью. Причем взаимодействие микроорганизмов с фибронектином специфично, наиболее эффективно при низких значениях pH (4,0) и зависит от времени инкубации. Увеличение способности связывания фибронектина у вагинальных штаммов лактобацилл при низких значениях pH может играть роль в поддержании экологического баланса вагинального биотопа. Важно, что благодаря утилизации гликогена лактобациллы сами поддерживают необходимый уровень pH [5].

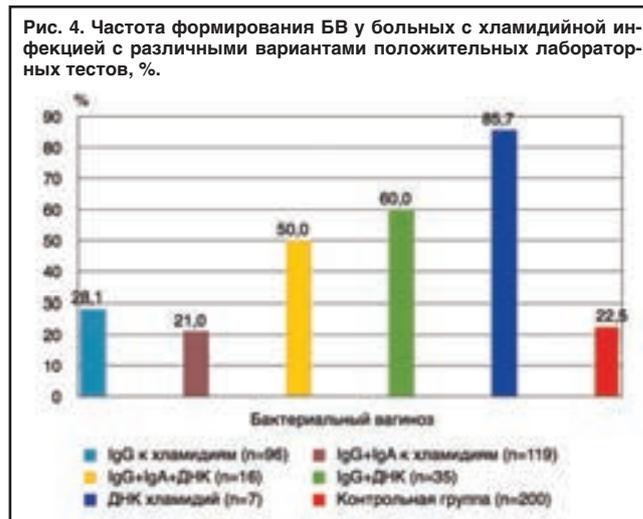
Немаловажное значение при этом имеет уровень эстрогенов, определяющий количество гликогена и плотность рецепторов на эпителиальных клетках к лактофлоре. Сдвиг pH влагалищного содержимого в щелочную сторону (>4,5), происходящий вследствие воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов, является неблагоприятным фактором для жизнедеятельности нормальной кислотофильной микрофлоры и приводит к размножению анаэробных бактерий. Вероятно, это происходит по причине снижения адгезивной способности лактобацилл из-за снижения аффинитета и количества их рецепторов на вагинальном эпителии [2]. Усиление ощелачивания вагинальной среды происходит дополнительно за счет метаболизма самих анаэробов под воздействием микробных декарбокислаз и образования биогенных диаминов (кадаверина, путресцина и других продуктов). При этом создаются благоприятные условия для размножения таких представителей факультативной части микробиоты, как некоторые

энтеробактерии, бактерии из рода *Mycoplasma* и рода *Ureaplasma*.

Специфика метаболизма некоторых бактерий обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений. Например, у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы А₂. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при БВ. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Воздействуя на эритроциты, гемолизин также вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Одной из причин супрессии лейкоцитов является сукцинат как продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах женщин с БВ. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Таким образом, функции лейкоцитов подавляются синергистическим эффектом как гемолизина гарднерелл, так и сукцинатом бактероидов [5, 10, 11].

Совершенно новым является объяснение снижения количества лактофлоры влагалища за счет индукции лизогении (рис. 2) [9, 34].



В результате проведенных исследований авторы показали высокую степень видовой и внутривидовой гомогенности индивидуальных популяций влагалищных лактобацилл. Кроме того, с помощью ПЦР-системы были обнаружены лизогенные изоляты лактобактерий. Детекция свободной фаговой частицы после митомичиновой индукции лизогенных культур может говорить в пользу гипотезы о роли фаговой инфекции в развитии БВ и других разновидностей дисбиотического процесса [9, 34].

Влияние иммунного статуса, эндокринных факторов, а также некоторых экзогенных половых инфекций и их сочетания на формирование дисбиоза влагалища было представлено в целой серии научных работ. Здоровье репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителии слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ и гормональной регуляции. При этом важнейшая роль отводится эндокринным влияниям, которые являются чаще всего опосредованным путем воздействия на систему иммунитета.

Стимулирующее и ингибирующее действие гормонов и вегетативных нервных стимулов на адаптивную иммунную систему представлено на рис. 3 [28].

Доказано, что влияние на иммунную систему женских половых путей оказывают стероидные гормоны. Так, группа антипротеаз, которая представлена секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI) и элафином (elafin), а также уровень β -defensins зависят от эстрогенов и прогестерона, эффект которых не однонаправленный в разные фазы менструального цикла [13, 39].

Подготавливая репродуктивный тракт к беременности, эстрогены и прогестерон перестраивают иммунную систему в фаллопиевых трубах, матке, цервикальном канале и влагалище. Эпителиальные клетки этих органов, подверженные гормональной регуляции, играют решающую роль в межклеточной коммуникации и секретируют иммуноглобулины (Ig)A и IgG в просвет репродуктивного тракта. Эпителий матки и труб экспрессирует рецепторы TLR1, влияя на адгезию патогенных бактерий, вирусов и грибов. В некоторых работах показано, что успешное внедрение одного патогенного микроорганизма открывает путь для последующей инфекции. При этом, чем сильнее микроорганизм подавляет эффект TLR, тем активнее его распространение [39]. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. Поэтому наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдается при дисфункции яичников, менее существенное – при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза [6].

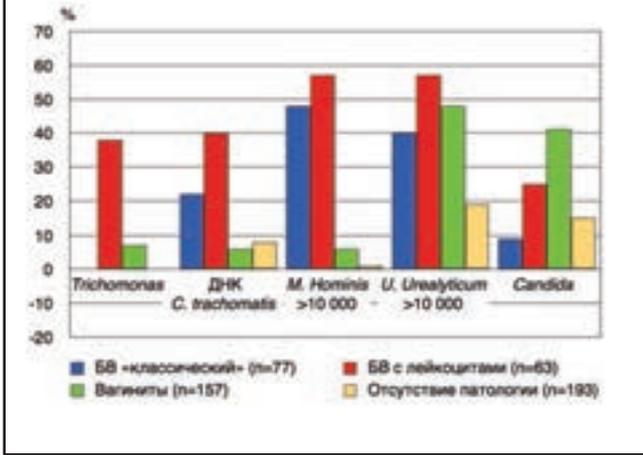
Большой интерес представляют работы, выполненные на

экспериментальных животных с удаленными яичниками. Показано значительное различие в микрофлоре между здоровыми крысами и крысами с овариоэктомией. У последних микрофлора характеризовалась меньшей численностью бактерий, отсутствием анаэробов, меньшим количеством стрептококков и энтерококков. Однако *Clostridium perfringens*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis* и *S. aureus* были обнаружены в больших количествах. Назначение только одного эстрадиола привело к восстановлению лактобациллярной флоры [33]. В опытах на обезьянах с гистерэктомией, получавших лечение эстрогенами, была показана невосприимчивость их к инфекции обезьяньего вируса иммунодефицита. В то же время животные, которых лечили прогестероном, как и те, которых не лечили совсем (контрольные), оказались высоко восприимчивыми к заражению.

Гормональному влиянию подвержены не только местные иммунные факторы женских половых путей и облигатная эндогенная микрофлора, но и некоторые экзогенные патогены, например *Chlamydia trachomatis*. Доказано, что гормональный фон во время внедрения патогенов может иметь протективный эффект. Была исследована экспрессия генов хламидии и тип включений в ткани (стадия развития). Обнаружена зависимость проявления инфекции от доминирования эстрогенов. Была изучена перестройка генов хламидии под влиянием эстрогенов и прогестерона. Оба гормона приводили к значительному сдвигу в экспрессии генов самих хламидий (25% транскриптом). Эстрадиол оказывал регуляцию на 151 ген, включенный в липидный и нуклеотидный метаболизм. Важно то, что эстрадиол регулировал 6 генов (omcB, trpB, cydA, cydB, ypk и yggV), что предполагает стрессорный ответ, аналогичный ответу при образовании aberrantных форм хламидий. Авторы также наблюдали морфологические изменения, характерные для персистенции хламидий. Прогестерон оказывал регуляцию энергетического метаболизма патогенов. Полученные данные помогают понять причину персистенции хламидий в тканях и неудачу антибиотикотерапии [31]. С другой стороны, экзогенная хламидийная инфекция проявлялась хроническим воспалительным процессом в придатках матки, который, в свою очередь, сопровождался нарушением яичникового ответа на гонадотропную стимуляцию и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла на фоне абсолютной и относительной гиперэстрогемии, а также возникала транзиторная гиперпролактинемия. Бесплодие у больных хламидиозом обусловлено не только локальными воспалительными изменениями придатков матки, но и дисфункцией гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной системы в сочетании с повышением содержания кортизола и тестостерона сыворотки крови.

Представленный материал является свидетельством достаточно сложного взаимоотношения эндокринной и иммунной системы как эндогенных факторов, изменяющих

Рис. 5. Выявляемость наиболее значимых лабораторных тестов у пациенток с вагинозом и вагинитами.



микробиоту влагалища вплоть до формирования дисбиотического процесса [14]. Возбудители половых инфекций как разновидности экзогенных факторов могут также влиять на влагалищный микробиоценоз, вероятнее всего, как непосредственно, так и опосредованно через указанные эндокринно-иммунные механизмы. На примере хламидийной инфекции показано непосредственное влияние гормонов и цитокинов на бактериальную клетку (в том числе на ее геном), приводящее к персистенции хламидий с образованием aberrantных форм [20–22].

Подтверждением влияния патогенов на формирование дисбиоза влагалища являются исследования, в которых доказана более частая выявляемость хламидий, микоплазм (*M. hominis*) в количестве 10^4 ЕИЦ/мл и выше, уреаплазм в той же обсемененности и трихомонад в группе женщин с БВ [23, 24, 32, 36–38, 40].

Следует отметить, что при хламидийной инфекции на формирование вагиноза влияет наличие самого патогена во влагалище и/или эндоцервиксе (рис. 4) [23, 24].

При более глубоком анализе вагиноза при разных половых инфекциях было показано (рис. 5), что в случае выявления в половых путях *M. hominis* диагностировался «классический» (безлейкоцитарный) его вариант, в случае обнаружения уреаплазм, трихомонад и хламидий (в виде моно- или микстинфекции) вагиноз сопровождался повышенным количеством лейкоцитов в мазке, как при вагините (от 10 до 30 в поле зрения) [10, 15, 23, 24, 35].

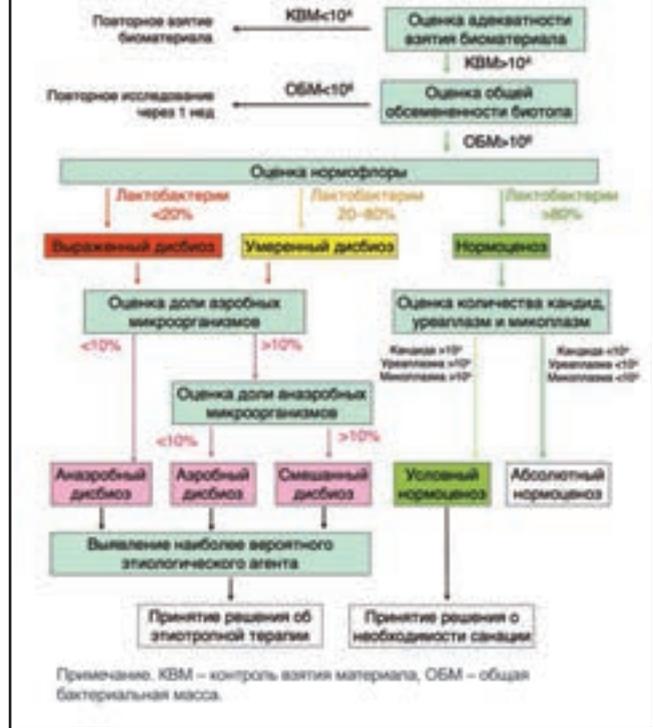
Что же мы все-таки вкладываем в понятие «дисбиоз» или «дисбактериоз» влагалища либо другого биотопа? Это прежде всего крайний вариант нарушения соотношения облигатной и факультативной микробиоты или вариант смешанной эндогенной, или аутоинфекции. Под дисбактериозом необходимо понимать стойкие количественные и качественные изменения в составе бактериальной микрофлоры, обусловленные нарушением микроэкологии биотопа в результате дефекта механизмов адаптации, защитных и компенсаторных реакций; большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит снижению резистентности организма – возникновение иммунодефицитов (Н.А.Гавришева, Т.В.Антонова, 2006).

На наш взгляд, понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры. Дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

Принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбактериоза влагалища (рис. 6):

- анаэробный дисбактериоз (дисбиоз) или БВ, когда преобладают анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;
- аэробный дисбактериоз (дисбиоз), когда преобладают аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

Рис. 6. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [26].



- смешанный (анаэробно-аэробный) дисбактериоз или дисбиоз, когда в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой. Во всех трех случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры меньше 80%, а количество грибов рода *Candida* в норме ($<10^4$ КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, когда имеет место усиленное накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной:

- грибковый дисбиоз – преобладание грибов рода *Candida* на фоне достаточного количества облигатной бактериальной микрофлоры;
- грибково-бактериальный дисбиоз – преобладание грибов рода *Candida* на фоне уменьшения ($<80\%$) облигатной бактериальной микрофлоры.

Возможны разновидности:

- 1) грибково-анаэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание анаэробной бактериальной микрофлоры;
- 2) грибково-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание аэробной бактериальной микрофлоры;
- 3) грибково-анаэробно-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание ($>20\%$) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной, причем имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

При анаэробном дисбактериозе или дисбиозе (БВ) из факультативной части эндогенной микробиоты преобладает в первую очередь *G. vaginalis* – самый известный участник из состава полимикробной флоры БВ-ассоциированных микроорганизмов. Здесь могут присутствовать также *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides species*, *Prevotella species*, *Mobiluncus species*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *M. hominis*. Этот список недавно пополнился: *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*. Среди «новобранцев» все, кроме микоплазмы, строгие анаэробы [12, 27]. Примерно в 84% случаев БВ сочетается с дисбактериозом кишечника

Таблица 5. Характерная патология органов мочеполовой системы при репродуктивно значимых половых инфекциях у женщин [20–22]

Патоген	Характерные воспалительные очаги в органах мочеполовой системы	Осложнения
<i>C. trachomatis</i>	Уретрит, цистит, цервицит, эндометрит, сальпингит, проктит, периаппендицит, бартолинит, перигепатит, конъюнктивит, венерическая лимфогранулема	Бесплодие, эктопическая беременность, хронические абдоминальные боли, реактивный артрит, поражение гениталий и желудочно-кишечного тракта, осложнения при маточной беременности, синдром Фитц-Хью–Куртиса
<i>M. hominis</i>	Уретрит, цервицит, вагинит, сальпингоофорит, эндометрит, пиелонефрит (острый), цистит	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>U. species</i>	Уретрит, цистит, вагинит, сальпингоофорит, мочекаменная болезнь, эндометрит (?), цервицит	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>M. genitalium</i>	Уретрит, цервицит, эндометрит, сальпингит	Осложнения при маточной беременности, реактивный артрит
<i>T. vaginalis</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндоцервицит, эндометрит, бартолинит	Осложнения при маточной беременности
<i>N. gonorrhoeae</i>	Уретрит, вагинит, вульвит, вестибулит, эндометрит, бартолинит, сальпингоофорит, цервицит, проктит	Бесплодие, осложнения при маточной беременности, гнойные тубоовариальные процессы (микстинфекция), пельвиоперитонит, поли- и моноартралгии, высыпания на коже и тендосиновит

[11]. В этом случае вагиноз, вероятнее всего, является проявлением системного дисбиотического процесса не только в мочеполовой системе при воздействии каких-либо экзогенных и эндогенных факторов, нарушающих эндогенную микрофлору в разных полостях макроорганизма. В этом случае при подтверждении преобладания анаэробов в его различных биотопах данное нарушение в глобальном смысле можно назвать анаэриозом и расценивать как один из вариантов эндогенной инфекции с формированием дисбиотических очагов не только в мочеполовой, но и пищеварительной системе.

Дисбиоз влагалища (как и дисбиоз в других полостных органах), на наш взгляд, можно подразделить в зависимости от клинических проявлений на следующие разновидности:

- 1) компенсированный – когда лабораторными тестами мы констатируем нарушение микробиоценоза, однако клинические проявления при этом отсутствуют или они обусловлены усиленным накоплением продуктов жизнедеятельности бактерий (амины анаэробов при БВ). В этом случае воспалительные очаги отсутствуют во всех органах и системах (в том числе вагинит). Однако могут быть транзиторные бактериемия и антигенемия с соответствующими эффектами на органы и ткани [1, 19]. Это можно расценивать как первый или начальный этап формирования эндогенной инфекции;
- 2) декомпенсированный:
 - а) с местными (негенерализованными) инфекционно-воспалительными проявлениями в пределах органа и системы (в данном случае уrogenитального тракта), в котором сформирован дисбиотический процесс. При этом преобладает восходящий (каналикулярный) путь распространения патогенов;
 - б) с системными (генерализованными) инфекционно-воспалительными проявлениями – когда благодаря лимфо-гематогенному распространению патогенов формируются воспалительные очаги в других органах (вне уrogenитального тракта).

Таким образом, если говорить о дисбактериозе, то необходимо иметь в виду исключительно эндогенные бактериальные инфекции. К ним относятся неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [4].

Этапность формирования эндогенной инфекции (на примере бактериальной) представлена на рис. 7.

На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов формируется дисбиотический процесс, который сопровождается снижением коли-



чества облигатной микробиоты и может ограничиваться бактериемией и антигенемией, связанными с чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

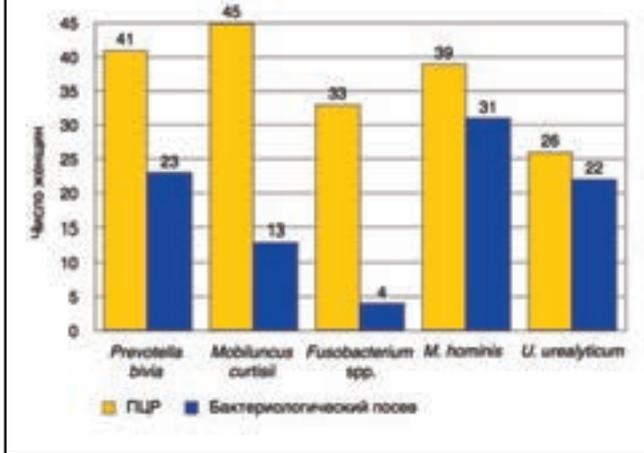
При этом могут иметь место иммунопатологический и антиапоптозный эффекты, а также хромосомные aberrации, связанные с некоторыми представителями факультативной микробиоты (в частности, с микоплазмами), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [1, 19].

На следующем этапе может присоединиться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением функции этих органов. При распространении патогенов за пределами мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем имеет место генерализованная эндогенная инфекция. При этом могут отсутствовать размножение бактерий в крови, иметь место транзиторная бактериемия и антигенемия, а также отсутствовать другие клинико-лабораторные признаки сепсиса [25]. Однако при выраженном ослаблении иммунорезистентности могут формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями.

При инфицировании возбудителями инфекций, передаваемых половым путем, и формировании при их участии дисбиотического процесса возникновение и локализация воспалительных очагов в мочеполовой системе будет зависеть от разновидности возбудителя и его тропности к определенным тканям. При этом в возникновении воспалительных очагов и разных осложнений могут участвовать представители «модифицированной» факультативной эндогенной микробиоты. Характерные для той или иной экзогенной половой инфекции воспалительные очаги и осложнения представлены в табл. 5 [20–22].

Из осложнений в первую очередь обращает внимание нарушение фертильности в виде трубно-перитонеальной, эндокринной и маточной его форм. Трубно-перитонеальное бесплодие формируется за счет органического или

Рис. 8. Сравнительный анализ ПЦР и бактериологического исследования [5].



функционального нарушения проходимости маточных труб из-за воспалительного процесса.

Эндокринное бесплодие – за счет овulatoryных нарушений и нарушений желтого тела, которые бывают при воспалительном процессе в яичниках. Маточное бесплодие – за счет нарушения созревания эндометрия при воспалительном процессе в матке. Нередко случаются экстраинтерстициальная беременность и осложнения при маточной беременности в виде привычного невынашивания плода (13–25%), преждевременного разрыва плодного пузыря, преждевременных родов, послеродового эндометрита, хориоамнионита и плацентита, внутриутробного инфицирования плода (8–12%) и внутриутробной гибели плода. Бывают от указанных микстинфекций хронические абдоминальные боли, синдром Фитц-Хью–Куртиса, реактивный артрит и неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [20–22].

При хронизации экзогенной половой инфекции (примерно через 6 мес после инфицирования независимо от наличия или отсутствия терапии) такие патогены, как *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex* 1 и 2-го типа, *Papillomavirus* и другие наряду с *M. hominis*, *U. species* и грибами рода *Candida*, могут находиться в составе факультативной влагалищной условно-патогенной микрофлоры вагинального биотопа со всеми особенностями их влияния на местный микробиоценоз. При этом чаще всего (особенно после лечения) хламидийная, герпетическая и папилломавирусная инфекции бывают в латентной форме, а трихомонадная, нейссерияльная и микоплазменная (*M. genitalium*) – в виде носительства. При снижении иммунорезистентности всегда имеется потенциальная вероятность их активации. В этом случае они ведут себя как эндогенные инфекции со всем разнообразием их влияния на микрофлору влагалища. В пользу данного аргумента свидетельствует пожизненная персистенция облигатных внутриклеточных паразитов (вирусов и хламидий) в макроорганизме при их постоянном или транзитном (заброс во влагалище из матки и маточных труб при менструациях) присутствии во влагалище в составе факультативной части вагинального биотопа.

Таким образом, эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая биосистема, которая находится в постоянном равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультативной ее составляющих возникают предпосылки для возникновения эндогенной инфекции со всем многообразием ее клинических проявлений.

Благодаря введению молекулярно-генетических методов диагностика разновидностей дисбиоза влагалища не вызывает больших затруднений. Был проведен сравнительный анализ эффективности идентификации анаэробов с помощью ПЦР и традиционного бактериологического посева

(рис. 8), доказана намного большая эффективность метода молекулярной биологии.

На сегодня создана технология «Фемофлор-16», основанная на использовании ПЦР в режиме реального времени (PCR real-time). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин. Фемофлор позволяет проводить исследование труднокультивируемых анаэробных микроорганизмов и при этом обладает высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (97%). Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16) одновременно идентифицирует до 25 труднокультивируемых микроорганизмов до вида и определяет их количественное содержание, поэтому может быть использован как альтернативный бактериологическому методу в исследовании условно-патогенных микроорганизмов для ранней диагностики инфекционного процесса во влагалище. Основной областью (основные показания) применения данной медицинской технологии является оценка качественного и количественного состава микроорганизмов, составляющих микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, в том числе при беременности, а именно:

- 1) определение этиологической причины дисбиотического состояния (что делает возможным осуществление направленной этиотропной терапии);
- 2) определение степени выраженности дисбиотических нарушений (в результате чего становится возможной индивидуализация объема терапии);
- 3) оценка эффективности проводимой терапии и результатов лечения;
- 4) мониторинг восстановления нормальной микрофлоры влагалища [26].

Еще одной альтернативной методологией детекции состояния микроэкологии при разных дисбиотических процессах являются методы хромато-масс-спектрометрии и газожидкостной хроматографии. По мнению разработчиков этой методологии [16–18], а также специалистов, применяющих ее для оценки состояния микрофлоры слизистых оболочек [7, 29], она весьма эффективна. С помощью этих методов, позволяющих одновременно идентифицировать практически неограниченное количество разных микроорганизмов, удалось количественно оценить состав нормальной микрофлоры женщины и установить соотношение анаэробных и аэробных бактерий во влагалищных выделениях.

Однако до настоящего времени, к сожалению, хромато-масс-спектрометрия и газожидкостная хроматография применяются лишь для научных исследований и не включены в перечень методов обследования пациентов с БВ и другими дисбиотическими процессами.

Дополнительно диагностику экзогенной половой инфекции (хламидийной, микоплазменной, трихомонадной, нейссерияльной) целесообразно проводить с помощью современных диагностических подходов [21, 41].

Исходя из указанных разновидностей дисбиотического процесса и механизмов их формирования, можно представить следующие принципы коррекции эндоинфекции:

- 1) ликвидация воспалительных очагов в органах мочеполовой системы и других системах и связанных с ними осложнений;
- 2) устранение дисбиотического процесса как источника бактериемии и антигемии и первопричины всех воспалительных очагов.

При лечении воспалительных очагов необходимо применять общеизвестный комплекс, включающий этиотропную антибиотикотерапию, энзимотерапию (потенцированные антибиотики), применение органопротекторов, иммуномодулирующую, симптоматическую, психотерапию, использование эубиотиков (коррекция кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков), противовоспалительную медикаментозную и физиотерапию.

Для успешной и устойчивой коррекции дисбиотического процесса необходимы:

- 1) устранение экзогенных и эндогенных причинных факторов формирования дисбиотического процесса, при этом очень важными являются диагностика и лечение иммунно-эндокринных нарушений, если они имеются и участвуют в формировании дисбиоза; создание оптимальной рН среды;
- 2) коррекция эндогенной микробиоты (необходимо проводить в зависимости от характера дисбиотического процесса, которая предполагает устранение избыточного количества факультативной эндогенной микробиоты с учетом ее разнообразия. Целесообразно применение:
 - а) антибактериальных средств, воздействующих на анаэробную флору (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, хлорамфеникол, клиндамицин, метронидазол, тайгетцилин – класс глицилциклинов, фторхинолоны) и аэробов (макролиды: пенициллины);
 - б) антимикотических средств;
 - в) антипротозойных препаратов);
 - г) бактериофагов;
- 3) пре- и пробиотики – для усиления облигатной микрофлоры и создания буфера, сдерживающего факультативную составляющую эндогенной микробиоты вагинального биоценоза.

При этом возможны два варианта «модификации» факультативной микробиоты – в виде санации от отдельных ее представителей и уменьшения их количества, которое позволит достичь стойкого равновесия с облигатной микрофлорой. Санация от некоторых микроорганизмов является желательной из-за возможности негативного их воздействия на вагинальную микробиоту в будущем с возникновением дисбиотического процесса и воспалительных очагов, а также осложнений, с ними связанных. Это прежде всего *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*. При выраженной устойчивости указанных патогенов к антибактериальным препаратам и невозможности их санации первостепенное значение имеет тактика сдерживания или минимизация их количества с целью создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой [20–22]. Особенно она оправдана в отношении других представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *G. vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *Bacteroides* spp., *Atopobium* spp. и т.д.

При проведении антибактериальной терапии важно использовать препараты с минимальной токсичностью, например, азитромицин.

Азитромицин – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клеткой. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтрансферазу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов. Спектр действия включает грамположительные (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, стрептококки групп C, F, G, *S. viridans*), кроме устойчивых к эритромицину, и грамотрицательные (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *N. gonorrhoeae*, *G. vaginalis*) микроорганизмы, анаэробы (*Bacteroides bivius*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus*, *C. perfringens*), хламидии (*C. trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*), микобактерии, микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреаплазмы (*Ureaplasma urealyticum*), спирохеты (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*).

Азитромицин устойчив в кислой среде, липофилен, при пероральном приеме быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После однократного приема внутрь 500 мг биодоступность – 37% (эффект первого прохождения). Стабильный уровень в плазме достигается через 5–7 дней. Легко проходит гистогематические барьеры и поступает в ткани. Транспортируется также фагоцитами, поли-

морфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Концентрация в тканях и клетках в 10–50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции – на 24–34% больше, чем в здоровых тканях. Высокий уровень (антибактериальный) сохраняется в тканях в течение 5–7 дней после последнего введения.

Вывод

Таким образом, разные варианты дисбиоза влагалища можно рассматривать как начальный этап эндогенной инфекции, требующий к себе пристального внимания из-за возможности формирования воспалительных очагов и репродуктивных осложнений.

Литература

1. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Бухарин О.В., Вальшиев А.В., Пильмутдинова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УРО РАН, 2006.
3. Гавришова Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты. Учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006.
4. Грищенко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестн. Уральского мед. академич. науки. 2009; 2: 35–9.
5. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008.
6. Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища. Акуш. гинекол., репрод. 2008; 2 (2): 7–9.
7. Дружинин К.В. Особенности урогенитальной патологии при занятиях физической культурой и спортом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
8. Иммунология и аллергология (цветной атлас). Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Под ред. А.В.Воробьева, А.С.Быкова, А.В.Караулова. М.: Практическая медицина, 2006.
9. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. и др. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл. Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Ульяновск: Изд-во ГСХА им. П.А.Столыгина, 2013. Т. I; с. 69–73.
10. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева Льюкс, 2001.
11. Корицун Н.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. Учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.
12. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции. Учебное пособие. М.: АКТЕОН, 2011.
13. Лебедева О.Л., Калужский П.В., Пахомов С.П. и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция (мини-обзор). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина, фармация. 2009; 12 (67): 25–31.
14. Мельникова Л.Н. Регуляция репродуктивной функции у женщин, больных генитальным хламидиозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Гомель, 2003.
15. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика). Под ред. Е.К.Назаровой, Е.И.Гиммельфарб, Л.Г.Созаевой. Клинико-лабораторная диагностика. 2003; 2: 25–32.
16. Осипов Г.А. Способ определения родового состава ассоциации микроорганизмов. Патент №2086642. 1997.
17. Осипов Г.А. и др. Способ диагностики кластерной анаэробной газовой инфекции. Патент №2021608. 1994.
18. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах. Вестн. РАМН. 1996; 13 (2): 52–9.
19. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995; с. 288.
20. Рицук С.В. Аберрантные формы хламидий как общепатологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения. TERRA MEDICA. 2013; 2: 9–21.
21. Рицук С.В. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар. Под ред. С.В.Рицук, Т.А.Душенкова. TERRA MEDICA. 2013; 4: 20–33.

22. Рицук С.В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар. *TERRA MEDICA*. 2013; 3: 5–11.
23. Рицук С.В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006.
24. Рицук С.В., Косточек Д.Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005.
25. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
26. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. М., 2011.
27. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Сарсания С.И. Бактериальный вагиноз – современные представления, комплексное лечение: методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. М., 2005.
28. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
29. Халатов А.О. Роль анаэробной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний урогенитальной области мужчин. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2001.
30. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. I. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: Грантъ, 1998.
31. Amirshahi A, Wan C, Beagley K et al. Modulation of the *Chlamydia trachomatis* in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. *BMC Microbiology* 2011; 11: 7–9.
32. Arroyo R, Alderete JF. Two *Trichomonas vaginalis* surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity. *Arch Med Res* 1995; 26 (3): 279–85.
33. Bezirtzoglou E, Voidarou Cb, Papadaki A et al. Hormone therapy alters the composition of the vaginal microflora in ovariectomized rats. *Microb Ecol* 2008; 55 (4): 751–9.
34. Blackwell AL. Vaginal bacterial phaginoses? *Sex Transm Infect* 1999; 75: 352–3.
35. Henry-Suchet J. Clinical and colposcopic aspects of bacterial vaginosis. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88 (3): 199–201. Pt 2.
36. Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol* 1989; 7: 1266–71.
37. Mardb PA, Elshibly S, Rallings I et al. Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis*. *J Obstet Gynecol* 1997; 173–8.
38. Martius J, Krohn MA, Hillier SL et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 89–95.
39. Ocbiel DO, Fabey JV, Gbosh M et al. Inmate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens. *Curr Womens Health Rev* 2008; 4 (2): 102–17.
40. Van der Meijden WI, Duijvenvoorden HJ, Both-Patoir HC et al. Clinical and laboratory findings in women with bacterial vaginosis and trichomoniasis versus controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28 (1) 39–52.
41. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus/edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013; p. 228.
42. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. Cambridge University Press, 2005.

Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиториев) в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий

И.Н.Кононова¹, Т.А.Обоскалова¹, Е.С.Ворошилина¹, Ю.В.Перцова²

¹ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург;

²МБУ Екатеринбургский консультативно-диагностический центр

Резюме

Проведен сравнительный анализ результатов комплексной терапии у 60 пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Установлено, что использование локальной иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием перед проведением деструктивных методов лечения улучшает состояние параметров местного иммунитета, способствует нормализации микробиоценоза влагалища и элиминации вируса папилломы человека, повышает эффективность проводимой терапии, способствует уменьшению рецидивирования процесса.

Ключевые слова: цервикальные неоплазии, вирус папилломы человека, Полиоксидоний.

The value of immunomodulatory therapy (use of vaginal suppositories) in treatment of HPV-associated neoplasia

I.N.Kononova, T.A.Oboskalova, E.S.Vorosbilina, Yu.V.Pertsova

Summary

Comparative analysis of the results of the adjuvant therapy in 60 patients with HPV-associated cervical neoplasms. It is established that the use of local immunomodulatory therapy with Polyoxidonium before conducting destructive methods of treatment improves the state of local immunity, promotes the normalization of microflora of the vagina and elimination of human papillomavirus, increases the effectiveness of therapy, reduces the recurrence of the process.

Key words: cervical neoplasia, human papilloma virus, Polyoxidonium.

Сведения об авторах

Кононова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ. E-mail: irkon@e1.ru
Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ. E-mail: oboskalovata@yandex.ru
Ворошилина Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ. E-mail: vorosbilina@gmail.com
Перцова Юлия Викторовна – врач акушер-гинеколог, МБУ ЕКДЦ. Тел. 8 (908) 924-26-92

В настоящее время отмечается рост предраковых заболеваний и рака шейки матки (РШМ) среди женщин репродуктивного возраста, при этом ежегодно частота РШМ увеличивается на 2,1% [1–4]. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет (27,9%). Это свидетельствует о большой частоте инфицирования женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ) в относительно раннем

возрасте, когда эпителий шейки матки особенно восприимчив к инфекции [5–7].

Кофакторами в развитии заболеваний являются нарушения клеточного и гуморального иммунитета эпителия, поскольку ВПЧ обладают тропностью к эпителиальным тканям [8], при этом экспрессируемый высокоонкогенными типами ВПЧ онкобелок E7 вызывает иммуносупрессию на местном уровне при переходе вируса в стадию интегратив-