

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ И БАЛЬНЕОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О. И. Марушкина, Н. А. Жаркин, Н. Ван

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии

Оценена эффективность применения пробиотика, содержащего лактобактерии *caseir hamnosus spp.* в виде живой культуры, и бальнеотерапии (грязь и рапа озера Эльтон) в рамках комплексного лечения бактериального вагиноза (БВ). Обследованы 107 пациенток, среди которых 51 на 2-м этапе лечения применяли пробиотик в виде вагинальных капсул, а 56 — бальнеологические факторы озера Эльтон в виде грязевых тампонов с последующим орошением влагалища сильносурьфидным солевым раствором (рапой). Для оценки эффективности лечения проводился анализ жалоб, данных объективного осмотра, pH-метрии, микроскопии, бактериологического исследования и ПЦР в «режиме реального времени» с использованием тест-системы «Фемофлор-16». После применения бальнеологических факторов на 2-м этапе лечения БВ выявлено значительное повышение пула лактобактерий в отдаленном периоде после лечения, что в 2,5 раза превышало данный показатель после применения традиционных методов восстановления микробиоты вагинального тракта с применением пробиотика ($p < 0,01$).

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, комплексное лечение, пробиотики, микробные биопленки, бальнеологические факторы.

LONG-TERM RESULTS OF PROBIOTICS USE AND BALNEOTHERAPY IN COMPREHENSIVE TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS. A COMPARATIVE STUDY

O. I. Marushkina, N. A. Zharkin, N. Wang

Volgograd State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology

The efficacy of probiotics, containing lactobacillus caseir hamnosus spp., and balneotherapy in comprehensive treatment of bacterial vaginosis (BV) was evaluated. 107 patients were examined. 51 patients were given probiotics and 56 patients were treated with balneological factors (mud and brine) after receiving Imidazole antimicrobial therapy. Complaints, data of objective examination, pH-metry, smear microscopy, bacteriological investigation and a semiquantitative method of a real-time polymerase chain reaction were analyzed to evaluate the efficiency of treatment. After balneological treatment at its second stage, a considerable increase in lactobacillus pool was revealed in a long-term perspective. It was 2.5 times higher than that after probiotics ($p < 0,01$) were used in conventional treatments to restore the vaginal tract.

Key words: bacterial vaginosis, comprehensive treatment, probiotics, microbial biofilms, balneotherapy.

Повышенный интерес к проблеме БВ обусловлен его взаимосвязью с бесплодием, угрозой выкидыша, преждевременными родами, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами, а также — цервикальной неоплазией (Прилепская В. Н. с соавт., 2015; Van Schalkwyk J., Yudin M. H., 2015). Описаны БВ-ассоциированные бактерии: *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnionii*, *Prevotella (Bacteroides)*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis* (Bingbing Xia, et al., 2016).

Высокая частота рецидивов БВ, достигающая 60—80 % случаев после 8 месяцев традиционной комплексной двухэтапной терапии, является одной из важнейших проблем (Савичева А. М. с соавт., 2014). Особое место среди причин столь частого рецидивирования принадлежит формированию «бактериальных» пленок, сопровождающих БВ в 90 % случаев (Буданов П. В. с соавт., 2015; Жаркин Н. А. с соавт., 2015). Формирование микробных биопленок при БВ приводит

к повышенной устойчивости бактерий, входящих в их состав, к антианаэробным препаратам. Состав биопленки при БВ представлен *Gardnerella vaginalis* (60—90 % массы биопленки), *Atopobium vaginae* (от 1 до 40 % массы биопленки) и некоторыми видами лактобактерий (1—5 %). «Биопленочные» бактерии, взаимодействуя друг с другом, приобретают повышенную устойчивость к факторам внешней среды. Вероятно, это является причиной рецидивирующего течения БВ, особенно — при повторном использовании препаратов той же группы (Глушанова Н. А. с соавт., 2015). По мнению того же автора, механизмом повышенной антибиотикорезистентности бактерий, входящих в состав биопленок, может быть наличие в их составе фенотипически устойчивых вариантов бактерий («персистеров») и неделящихся клеток с низким уровнем метаболизма.

Общеизвестно, что главной целью терапии БВ является обеспечение стойкой колонизации влагалища жизне- и конкурентоспособными лактобактериями, активно продуцирующими молочную кислоту и способными

формировать полезные биопленки, что приводит к гибели патогенных микроорганизмов и создает основу для нормального микробиоценоза (Donders G. G., et al., 2014). Однако А. С. Анкирская и В. В. Муравьева (2006) установили низкую эффективность аллогенных (чужеродных) лактобактерий, содержащихся в пробиотических препаратах, а также доказали, что лечение БВ ацилактом и лактобактерином является абсолютно безрезультатным.

По мнению Н. А. Забокрицкого (2012), низкий уровень приживаемости лактобактерий объясняется недостаточной колонизацией и быстрой элиминацией вводимых чужеродных бактериальных штаммов. Вместе с тем, ряд недостатков пробиотиков (длительные курсы лечения, и наличие в составе препаратов нетипичных представителей бактериальной микрофлоры), согласно утверждению того же автора, препятствует последующей колонизации влагалища лактобактериями. Этим объясняется низкая эффективность лечения и рецидивирование.

М. А. Бакуринских с соавт. (2011) установлено, что реализация лечебных эффектов пробиотиков осуществляется не только за счет наличия в их составе живых бактерий, а, главным образом, за счет синтезируемых ими продуктов жизнедеятельности — биологически активных веществ. Данный факт также способствует недостаточной эффективности лечения БВ.

Учитывая недостаточную и непродолжительную эффективность пробиотических препаратов, с целью активации роста собственной лактофлоры в комплексной терапии БВ З. А. Цуригова с соавт. (2015) в своих исследованиях успешно применяли бальнеологические факторы. Ранее С. В. Власовым (2005) была показана эффективность орошения влагалища «Усть-Качкинской» бромидной минеральной водой. В результате, отмечено подавление роста условно-патогенной микрофлоры и повышение содержания лактобацилл на 2 порядка. Однако данный метод, как и многие другие, не нашел широкого применения в практической медицине в связи необходимостью лечения в конкретных санаторно-курортных условиях, а также существенными затратами и трудоемкостью процедур.

Таким образом, распространенность БВ среди женщин репродуктивного возраста, наличие множества схем и средств его лечения, не снижающих частоту рецидивирования заболевания, репродуктивные потери и акушерские осложнения требуют продолжения поиска новых способов лечения БВ и профилактики его рецидивов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная оценка отдаленных результатов комплексной терапии БВ с использованием пробиотика и бальнеологических факторов.

Выбор бальнеологических факторов обусловлен воздействием на микроциркуляцию и лимфообращение в слизистой, что приводит к активации процессов обме-

на веществ, создавая условия для роста собственных лактобактерий влагалища. Грязь и рапа способствуют улучшению кровотока в слизистой оболочке, укрепляя местный иммунитет вагинального биотопа, подавляют уровень условно-патогенных бактерий и повышают концентрацию лактобактерий (Власов С. В., 2005; Жаркин Н. А. с соавт., 2015).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 107 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «бактериальный вагиноз, хроническое рецидивирующее течение». Для постановки диагноза использовали клинико-лабораторные данные (жалобы, данные осмотра, pH-метрию, микроскопию влагалищного мазка, бактериологические методы, ПЦР в «режиме реального времени»).

Все обследованные были репрезентативны по возрасту, гинекологическому и соматическому анамнезу, социальному положению, а также по всем признакам, характеризующим БВ, что позволило нам сравнивать группы на 2-м этапе лечения между собой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследования показали, что среднее значение pH в обследованных группах колебалось от 4,5 до 5,5 и составило $4,77 \pm 0,11$ в I группе; $4,84 \pm 0,08$ во II ($p > 0,05$). При идентификации микробного состава наиболее часто обнаруживались ассоциации микроорганизмов, характерные для БВ, среди которых лидировали: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella*; *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.* и *Atopobium vaginae*. Массивный рост колоний ($> 10^4$ КОЕ/мл) отмечен у 80 % пациенток обеих групп. Дефицит лактобактерий был отмечен практически у всех обследованных: у трети пациенток их количество не превышало 10^5 КОЕ/мл, а у каждой пятой — менее 10^4 КОЕ/мл. У 9 пациенток лактобактерии не были выявлены совсем. Статистически достоверных различий в группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Лечение пациенток с БВ включало 2-этапную терапию. На 1-м этапе назначались антианаэробные препараты, на 2-м — восстановление микробиоценоза влагалища различными способами. Для проведения 2-го этапа лечения респондентов разделили на 2 группы. I группу (сравнения) составила 51 участница исследования, пролеченная пробиотиком, содержащим лактобактерии *caseir hamnosus spp.* в виде живой культуры, — по 1 капсуле 2 раза в день 14 дней. Во II группу (основную) вошли 56 человек, получавших бальнеотерапию по разработанной и запатентованной нами методике (патент на изобретение № 2603720 от 07 ноября 2016 г.). Грязевой тампон из подогретой до 38—40 °С грязи вводился во влагалище на 10—30 минут, после удаления которого влагалище орошалось рапой, разведенной теплой дистиллированной водой температурой 38—40 °С в разведении 1:10. Лечение проводили в межменструальный период. Количество ежедневных процедур 10—12.

Результаты лечения оценивали при помощи ранее перечисленных методов сразу после курса терапии, через 6 и 12 месяцев. Сразу после лечения клинические симптомы отсутствовали у пациенток обеих групп в 100 % случаев. Однако через 6 месяцев имело место рецидивирование клинических симптомов БВ (выделение, «рыбный» запах, диспареуния) у каждой 2-й пациентки I группы, пролеченной пробиотиком (55 %), а через 12 месяцев частота встречаемости симптомов возросла до 80,4 %, что согласуется с результатами Л. С. Логутовой с соавт. (2015). Во II группе, пролеченной бальнеологическими факторами, клинические признаки БВ возобновились через 6 месяцев лишь у 14,3 %, а через 12 — у 23,2 % пациенток соответственно, что реже, чем в I группе, в 4 раза ($p < 0,01$).

При оценке кислотности влагалищной среды через 6 месяцев после лечения установлено, что повышенные значения $pH \geq 5.0$ встречались у каждой 4-й пациентки I группы и ни в одном случае — во II (рис. 1).

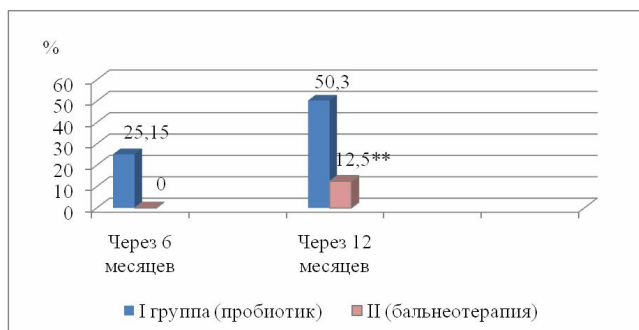


Рис. 1. Сравнительная частота повышенных значений pH в группах в отдаленном периоде

Через 12 месяцев после лечения количество повышенных значений pH возросло вдвое — в I группе и появилось во II, однако частота встречаемости повышенных значений была реже в 4 раза относительно группы, пролеченной пробиотиком (50,3 % и 12,5 %, $p < 0,01$).

Результаты исследования микробного пейзажа у пациенток обеих групп сразу после лечения существенно не отличались ($p > 0,05$). Однако в отдаленном периоде различия в группах стали более значимыми и приобрели статистическую достоверность (рис. 2, 3).

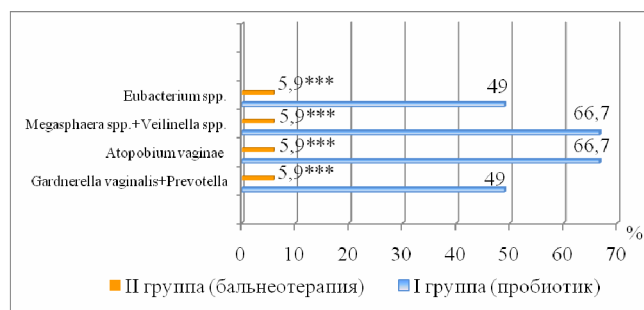


Рис. 2. Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах через 6 месяцев после лечения

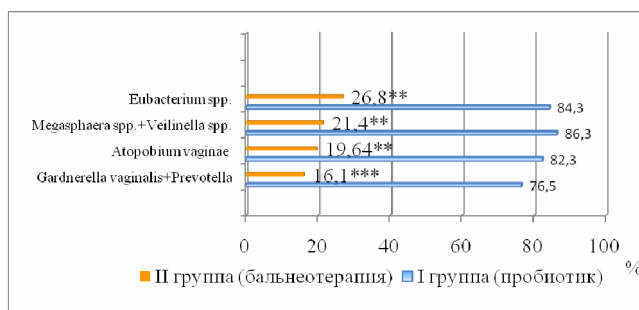


Рис. 3. Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах через 12 месяцев после лечения

У пациенток основной группы через 6 месяцев после лечения БВ-ассоциированные микроорганизмы обнаруживались реже в 8 раз ($p < 0,001$), а через 12 месяцев — в 3 раза относительно группы сравнения ($p < 0,01$) (рис. 4).

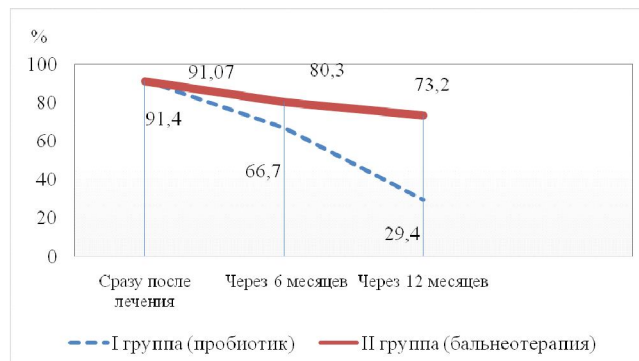


Рис. 4. Частота нормального содержания лактобактерий в группах сразу после лечения и в отдаленном периоде

В группе сравнения через 1 год после попытки восстановления микробиоценоза влагалища пробиотиком уровень лактобактерий находился в пределах нормативных лишь у каждой 3-й пациентки (29,4 %). В основной группе достигнутые после 1-го этапа лечения результаты были более устойчивы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что формирование микробиоценоза влагалища после лечения зависело от характера проводимой терапии. В отдаленном периоде удалось добиться снижения колонизации эпителия влагалища анаэробными микроорганизмами, ассоциированными с БВ в группе сравнения, и практически полной излеченности в основной группе ($p < 0,01$). В случае применения бальнеологических факторов представительство лактобактерий в вагинальном биотопе усилилось относительно группы сравнения (29,4 % и 73,2 %, $p < 0,01$). Эпизодов подавления роста лактофлоры не наблюдалось.

Наши результаты показывают, что создание специфических условий во влагалище способствует повышению колонизационной резистентности лактобактерий

и предотвращению рецидивов заболевания. Различные клинические и микробиологические результаты в отдаленных периодах после лечения, по-видимому, объясняются особенностями локального воздействия грязи и рапы, возможно обладающими разрушающим действием на микробные биопленки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин / Н. А. Жаркин, В. С. Замараев, Т. Н. Савченко, О. И. Марушкина, Ван Нань // Медицинский альманах. — 2015. — № 4 (39). — С. 84—86.
2. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов, Н. Б. Алексеева // Медицина в Кузбассе. — 2015. — № 2. — С. 30—35.
3. Буданов П. В., Бахтияров К. Р. Двухкомпонентная, трижды эффективная. — М.: Status Praesens, 2015. — № 6 (26). — С. 62—70.
4. Власов С. В. Минеральные воды курорта «Усть-Качка» в лечении бактериального вагиноза: автореф. дис. ... к. м. н. — Пермь, 2005. — 23 с.
5. Возможности коррекции дисбиотических нарушений средством интимной гигиены «Фемивит» / Н. А. Забокрицкий, М. А. Бакуринских, О. В. Коломиец и др. // Материалы V международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье». — Екатеринбург, 2012. — С. 353—355.
6. Микроскопическое исследование вагинальных мазков в условиях лечения спорообразующим пробиотиком / М. А. Бакуринских, Н. А. Забокрицкий, А. Б. Бакуринских, А. И. Базите, О. В. Коломиец и др. // Сборник научных трудов сотрудников муниципального автономного учреждения «ГКБ №40». Вестник клинической медицины № 1. — Екатеринбург, 2011. — С. 168—170.
7. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева, С. А. Фурсова и др. //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — № 1 (8). — С. 87—95.

8. Прилепская В. Н., Летуновская А. Б., Донникова А. Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) // Гинекология. — 2015. — № 2. — С. 4—13.

9. Пробиотические препараты и современные возможности лечения некоторых воспалительных заболеваний органов малого таза / Н. А. Забокрицкий, М. А. Бакуринских, А. Б. Бакуринских и др. // Материалы V международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье». — Екатеринбург, 2012. — С. 347—349.

10. Савичева А. М., Шипицина Е. В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе // Инфекции в акушерстве и гинекологии. Медицинский совет. — 2014. — № 9. — С. 90—94.

11. Цуригова З. А., Черникова О. Г. с соавт. Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы) // Исследование и практика в медицине. — 2015. — № 4 (2). — С. 123—127.

12. Bingbing Xiao, Xiaoxi Niu, Na Han, et al. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora // Scientific reports. — 2016. — P. 234—237.

13. Donders G. G., et al. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // Pharmacother. — 2014. — Vol. 15, № 5. — P. 645—657.

14. Van Schalkwyk J., Yudin M. H., Allen V., Bouchard C., Boucher M., Boucoiran I., Caddy S., et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2015. — Vol. 37 (3). — P. 266—276.

Контактная информация

Ван Нань — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, email: Wangnan821025@gmail.com