

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРНЫЕ ФАКТОРЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН С ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ ВЛАГАЛИЩА

© Е.В. Шипицына, Т.А. Хуснутдинова, О.С. Рыжкова, А.А. Крысанова, О.В. Будиловская, Е.В. Рыбина, Н.Е. Воробьева, А.М. Савичева

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 12.02.2016

Принята к печати: 04.05.2016

■ **Введение.** Бактериальный вагиноз (БВ) — основная причина патологических выделений из влагалища у женщин репродуктивного возраста. Полагают, что ключевыми компонентами микрофлоры влагалища при БВ являются *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Несмотря на активное изучение этиопатогенеза и путей передачи БВ, эти вопросы до сих пор остаются открытыми. **Цель исследования:** изучить предикторные факторы БВ у женщин с выделениями из влагалища. **Материалы и методы.** В исследование были включены 318 женщин. Клиническим материалом служило отделяемое влагалища. БВ диагностировали с применением метода Нуджента. Для количественного анализа ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* использовали метод ПЦР в реальном времени. Поведенческие и клинико-анамнестические данные были получены из заполненных пациентками анкет. **Результаты.** БВ был выявлен у 27 % женщин. Частота выявления ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* составила соответственно 93 и 83 % у пациенток с БВ, 73 и 59 % — с промежуточным микробиоценозом влагалища, 52 и 38 % — с нормальным микробиоценозом. Различия между типами микробиоценоза в частоте и концентрации данных возбудителей были статистически значимы. Обнаружение *G. vaginalis* и *A. vaginae* было значимым предикторным фактором БВ (ОШ 12,2; 95 % ДИ 5,1–29,4 и ОР 7,9; 95 % ДИ 4,2–14,9 соответственно), при этом шансы диагностировать БВ многократно возрастали при выявлении клинически значимых концентраций этих бактерий ( $\geq 3 \times 10^6$  и  $\geq 8 \times 10^5$  копий ДНК/мл для *G. vaginalis* и *A. vaginae* соответственно). Самым сильным предиктором БВ было выявление ключевых клеток в окрашенных по Граму препаратах (ОШ 765,6; 95% ДИ 99,6–5883,2). **Выводы.** БВ встречается более чем у четверти женщин с выделениями из влагалища. Значимым предикторным фактором БВ является выявление *G. vaginalis* и *A. vaginae*, особенно в клинически значимых концентрациях, и обнаружение ключевых клеток в окрашенных по Граму препаратах.

■ **Ключевые слова:** бактериальный вагиноз; предикторные факторы; *Gardnerella vaginalis*; *Atopobium vaginae*; ключевые клетки.

## MICROBIOLOGICAL, BEHAVIORAL AND ANAMNESTIC PREDICTOR FACTORS OF BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN WITH VAGINAL DISCHARGE

© E.V. Shipitsyna, T.A. Khusnutdinova, O.S. Ryzhkova, A.A. Krysanova, O.V. Budilovskaya, E.V. Rybina, N.E. Vorobyova, A.M. Savicheva

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):32-42

Received: 12.02.2016

Accepted: 04.05.2016

■ **Introduction.** Bacterial vaginosis (BV) is the primary cause of pathological vaginal discharge in women of reproductive age. *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* are considered key components of the vaginal microflora in BV. Etiology, pathogenesis and modes of transmission of BV are actively studied, however these questions still remain unanswered. **Objective:** investigate predictor factors of BV in women with vaginal discharge. **Material and methods.** In total, 318 women were included. As clinical material, vaginal samples were used. BV was diagnosed using the Nugent method. For quantitative determination of *G. vaginalis* and *A. vaginae* DNA, real-time PCR was used. Behavioral and anamnestic data were obtained from questionnaire filled out by the patients. **Results.** BV was diagnosed in 27 % of women. *G. vaginalis* and *A. vaginae* DNA was detected, respectively, in 93 % and 83 % of patients with BV, 73 % and 59 % — with intermediate microflora, 52 % and 38 % — with normal microflora. Difference between the three types of microflora in the frequency and concentrations of these microorganisms were statistically significant. Detection

of *G. vaginalis* and *A. vaginae* were significant predictor factors of BV (OR 12.2; 95 % CI 5.1–29.4 and OR 7.9; 95 % CI 4.2–14.9, respectively), with chances to diagnose BV being manifold increased when clinically significant concentrations of these bacteria were detected ( $\geq 3 \times 10^6$  and  $\geq 8 \times 10^5$  DNA copies/ml for *G. vaginalis* and *A. vaginae*, respectively). Detection of clue cells in Gram stained preparations was shown to be the strongest BV predictor (OR 765.6; 95 % CI 99.6–5883.2). **Conclusions.** BV is diagnosed in more than one fourth of women with vaginal discharge. Detection of *G. vaginalis* and *A. vaginae*, especially in clinically significant concentrations, and clue cells in Gram stained preparations are significant predictor factors of BV.

■ **Keywords:** bacterial vaginosis; predictor factors; *Gardnerella vaginalis*; *Atopobium vaginae*; clue cells.

## Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) является самым частым нарушением нормального (физиологического) микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста, которое характеризуется замещением нормальной лактобациллярной микрофлоры большим количеством анаэробных микроорганизмов. Распространенность заболевания варьирует в исключительно широких пределах (7–68 %) в зависимости от региона, этнической/расовой принадлежности, а также обследуемой популяции [1]. Основным клиническим проявлением БВ являются специфические выделения из половых путей, образующиеся в результате ферментации нормального муцинового геля влагалища бактериями, ассоциированными с БВ. Исследования последних лет показывают, что БВ не только снижает качество жизни женщины, но и сопряжен с рядом воспалительных заболеваний органов мочеполового тракта и является одной из частых причин осложнений беременности [2–5]. Заболевание часто принимает рецидивирующую форму: у 60 % женщин наблюдаются рецидивы БВ в течение 12 месяцев после лечения [6].

С тех пор как было показано неблагоприятное влияние БВ на репродуктивное здоровье женщины, аспекты этиологии, патогенеза, путей передачи этого заболевания активно изучаются. Несмотря на это, данные вопросы до сих пор остаются открытыми. Результаты ряда исследований последних лет показывают, что БВ существует как полимикробная биопленочная инфекция, ключевую роль в развитии которой предположительно играет симбиоз *G. vaginalis* и *A. vaginae* [7–9].

Основным методом клинической диагностики БВ является метод Амсея [10], согласно которому диагноз БВ устанавливается при выполнении как минимум 3 из 4 критериев: 1) наличие специфических вагинальных выделений; 2) pH отделяемого влагалища выше 4,5; 3) положительный аминный тест; 4) выявление «ключевых» клеток (отслоившихся кле-

ток эпителия влагалища, поверхность которых покрыта бактериями, за счет чего они имеют «зернистый» вид) при микроскопическом исследовании нативного препарата. Основным методом лабораторной диагностики БВ является метод Нуджента [11]. Метод предполагает использование десятибалльной системы, основанной на определении трех бактериальных морфотипов: крупные грамположительные палочки (морфотип лактобациллы), небольшие грамотрицательные или грампериарные кокки и коккобациллы (морфотип *Gardnerella*) и грамотрицательные или грампериарные изогнутые палочки (морфотип *Mobiluncus*). В зависимости от суммы баллов образцы оцениваются как нормоценоз (число баллов от 0 до 3), промежуточный вариант микробиоценоза (число баллов от 4 до 6) и БВ (число баллов от 7 до 10).

БВ не относится к числу инфекций, передаваемых половым путем. Тем не менее о половом пути передачи БВ свидетельствует ассоциация заболевания с рядом факторов риска, свойственных инфекциям, передающимся половым путем (ИППП). Например, использование презервативов снижает заболеваемость БВ, а большое число половых партнеров — повышает [12]. Знание факторов риска заболевания необходимо как для понимания механизмов его развития, так и для разработки мер профилактики.

Целью данного исследования было изучение микробиологических, поведенческих и клинико-анамнестических предикторных факторов БВ у женщин с выделениями из влагалища.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали женщины репродуктивного возраста, обратившиеся в лечебные учреждения гинекологического профиля Санкт-Петербурга с жалобами на выделения из влагалища. Критериями исключения являлись беременность и применение антибактериальных препаратов в течение последних 4 недель. Все пациентки, включенные в исследование,

заполнили анкету относительно их поведенческих и клинико-анамнестических данных.

Клиническим материалом для исследования служило отделяемое влагалища, которое получали с помощью двух дакроновых тампонов. Содержимое одного тампона наносили на предметное стекло, окрашивали по Граму и оценивали бактериальные морфотипы по методу Нуджента, а также исследовали препарат на наличие ключевых клеток, элементов дрожжеподобных грибов, соотношение лейкоцитов и эпителиальных клеток. Содержимое второго тампона помещали в пробирку с транспортной средой ТСМ (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва) для количественного определения ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* методом ПЦР в реальном времени. ДНК выделяли с помощью набора реагентов ДНК-сорб-АМ (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР-амплификацию и анализ продуктов ПЦР осуществляли с использованием теста АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва). Полученная концентрация ДНК выражалась в копиях ДНК в 1 мл.

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием статистического пакета NCSS 11 (NCSS, LCC). Для анализа различий в распределении категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат, количественных — U-тест Манна – Уитни. Клинически значимые концентрации ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* определяли путем ROC-анализа (ROC — receiver operating characteristic) по максимальной пропорции правильно классифицированных образцов. Анализ ассоциации предикторных факторов с БВ производили методом логистической регрессии для групп пациенток с БВ и нормальным типом микробиоценоза влагалища. Пропущенные значения учитывались в статистике частот, однако в анализ не включались. На первом этапе анализа определяли

значения отношения шансов (ОШ) с 95 %-м доверительным интервалом (95 % ДИ) в сравнении с референтной категорией для каждого предикторного фактора, после чего проводили коррекцию ОШ по возрасту для переменных, с ним ассоциированных. Дополнительно ассоциацию БВ с фактором использования презервативов изучали после стратификации по числу половых партнеров за последние 6 месяцев с использованием метода Мантеля – Хензеля.

## Результаты

Всего в исследование было включено 318 женщин в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст — 31 год). По результатам исследования методом Нуджента все женщины были разделены на три группы — с БВ, с промежуточным и нормальным типами микробиоценоза влагалища. В первую группу вошли 86 женщин, во вторую — 56, в третью — 176. Таким образом, распространенность БВ в данной популяции женщин составила 27 %.

Частота выявления и концентрация ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* в образцах отделяемого влагалища у обследованных женщин суммированы в табл. 1. ДНК *G. vaginalis* была выявлена у 93 % пациенток с БВ, у 73 % пациенток — с промежуточным типом микробиоценоза и у 52 % — с нормальным микробиоценозом. Соответствующие показатели для *A. vaginae* составили 83, 59 и 38 %. Оба микроорганизма выявлялись также у многих женщин с промежуточным и нормальным типами микробиоценоза, однако при попарном сравнении показателей данных возбудителей между тремя типами микробиоценоза зарегистрированы статистически значимые различия: между БВ и промежуточным типом микробиоценоза  $p = 0,001$  и  $p = 0,002$  для *G. vaginalis* и *A. vaginae* соответственно, между промежуточным и нормальным типами  $p = 0,006$  и  $p = 0,005$  соответственно, между БВ и нормой  $p = 0,000000$  для обоих микроорганизмов. Концентрация

Таблица 1

Частота выявления и концентрация ДНК *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* в образцах отделяемого влагалища у женщин с выделениями из влагалища

Микроорганизм	Бактериальный вагиноз (n = 86)		Промежуточный тип (n = 56)		Норма (n = 176)	
	частота, n (%)	медиана (диапазон)	частота, n (%)	медиана (диапазон)	частота, n (%)	медиана (диапазон)
<i>G. vaginalis</i>	80 (93)	$4 \times 10^7$ (0– $4 \times 10^9$ )	41 (73)	$4 \times 10^4$ (0– $3 \times 10^8$ )	92 (52)	$10^3$ (0– $8 \times 10^7$ )
<i>A. vaginae</i>	71 (83)	$2 \times 10^7$ (0– $7 \times 10^8$ )	33 (59)	$4 \times 10^3$ (0– $4 \times 10^8$ )	66 (38)	0 (0– $4 \times 10^7$ )

ДНК обоих микроорганизмов была также значительно выше в образцах у женщин с БВ, чем у женщин с промежуточной микрофлорой ( $p = 0,000002$  и  $p = 0,0004$  для *G. vaginalis* и *A. vaginae* соответственно), значительно выше у женщин с промежуточной микрофлорой, чем у женщин с нормальной микрофлорой ( $p = 0,000001$  и  $p = 0,000000$  соответственно), и значительно выше в образцах у женщин с БВ, чем у женщин с нормальной микрофлорой ( $p = 0,000000$  для обеих бактерий).

Определение клинически значимых концентраций ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae*, позволяющих с максимальной точностью дифференцировать образцы с БВ и нормальным типом микробиоценоза, проводили с использованием РОС-анализа. Для *G. vaginalis* клинически значимая концентрация составила  $\geq 3 \times 10^6$  копий ДНК/мл (88 % правильно классифицированных образцов), для *A. vaginae* —  $\geq 8 \times 10^5$  копий ДНК/мл (86 % правильно классифицированных образцов).

В качестве предикторных факторов БВ изучались: возраст, возраст при первом половом контакте, количество половых партнеров за последние 6 месяцев, использование презервативов, использование оральной контрацепции, данные анамнеза (наличие беременности, роды, искусственное прерывание беременности, инфекции мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза, ИППП), БВ в течение последнего года, выявление в отделяемом влагалища ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae*, выявление ДНК *G. vaginalis* в концентрации  $\geq 3 \times 10^6$  копий ДНК/мл, выявление ДНК *A. vaginae* в концентрации  $\geq 8 \times 10^5$  копий ДНК/мл, обнаружение ключевых клеток в препарате, окрашенном по Граму, обнаружение элементов дрожжеподобных грибов в препарате, окрашенном по Граму, наличие воспалительной реакции (преобладание количества полиморфноядерных лейкоцитов над количеством эпителиальных клеток). В табл. 2 представлены данные о числе пациенток в каждой категории изучаемого фактора, частота выявления БВ в каждой категории и показатели ОШ в сравнении с заданной референтной категорией.

Частота БВ существенно варьировала в зависимости от возраста женщин. Наиболее высокие показатели БВ регистрировались у женщин в возрастных категориях 18–25 лет (37,9 %) и после 40 лет (42,1 % в категории 41–45 лет и 45,5 % после 46 лет). У женщин 26–40 лет показатель БВ находился в диапазоне 26,9–30,4 %.

БВ чаще выявлялся среди женщин, имевших более одного полового партнера за последние 6 месяцев (45 %), в сравнении с женщинами, не имевшими ни одного партнера (31,3 %) и имевшими одного партнера (31,2 %). БВ реже диагностировали у женщин, принимавших оральные контрацептивы (24,2 %), чем у женщин, не принимавших их (33,8 %). Распространенность БВ была выше среди женщин, у которых в анамнезе было искусственное прерывание беременности (39,2 %), чем среди женщин, у которых не было искусственного прерывания беременности в анамнезе (30,6 %). Несмотря на зарегистрированные различия, ни по одному из перечисленных факторов ассоциация с БВ не достигла статистической значимости. Для остальных поведенческих и клинико-анамнестических факторов различий в показателях БВ между разными категориями пациенток не обнаружено.

Из микробиологических факторов значимыми предикторами БВ было выявление у пациентки ДНК *G. vaginalis* (ОШ 12,2; 95 % ДИ 5,1–29,4) или *A. vaginae* (ОШ 7,9; 95 % ДИ 4,20–14,9). Шансы диагностировать БВ у женщины были в 48,2 раза выше (95 % ДИ 22,2–104,8), если концентрация *G. vaginalis* равнялась или превышала  $3 \times 10^6$  копий ДНК/мл, и в 31,7 раза выше (95 % ДИ 15,3–65,5), если концентрация *A. vaginae* равнялась или превышала  $8 \times 10^5$  копий ДНК/мл. Самым сильным предиктором БВ было обнаружение ключевых клеток в окрашенном по Граму препарате с показателем ОШ 765,6 (95 % ДИ 99,6–5883,2). Обнаружение элементов дрожжеподобных грибов в препарате, окрашенном по Граму, и воспалительная реакция не были ассоциированы с БВ.

Анализ связи между возрастом и остальными факторами показал ее наличие для следующих показателей: возраста при первом половом контакте ( $p = 0,001$ ), фактора использования презервативов ( $p = 0,035$ ), беременности, родов и искусственного прерывания беременности в анамнезе ( $p = 0,000$  для каждого из трех факторов), инфекций мочевыводящих путей в анамнезе ( $p = 0,01$ ). Для этих факторов были построены логистические регрессионные модели с включением возраста как потенциально вмешивающегося фактора. К значимому изменению значений ОШ коррекция по возрасту не привела.

Дополнительно ассоциацию БВ с фактором использования презервативов изучали после

Таблица 2

Анализ ассоциации изучаемых факторов с бактериальным вагинозом

Фактор	Число пациенток, %	Число пациенток с БВ, %	Отношение шансов (95 % ДИ)
<b>Возраст</b>			
18–25	58 (22,1)	22 (37,9)	1,0
26–30	89 (34,0)	25 (28,1)	0,6 (0,3–1,3)
31–35	46 (17,6)	14 (30,4)	0,7 (0,3–1,6)
36–40	26 (9,9)	7 (26,9)	0,6 (0,2–1,7)
41–45	19 (7,3)	8 (42,1)	1,2 (0,4–3,4)
≥ 46	22 (8,4)	10 (45,5)	1,4 (0,5–3,7)
Не указано	2 (0,8)	0 (0)	–
<b>Возраст при первом половом контакте</b>			
< 18	92 (35,1)	33 (35,9)	1,0
≥ 18	160 (61,1)	51 (31,9)	0,8 (0,5–1,4)
Не указано	10 (3,8)	2 (20)	–
<b>Число половых партнеров за последние 6 месяцев</b>			
0	16 (6,1)	5 (31,3)	1,0
1	218 (83,2)	68 (31,2)	0,9 (0,3–2,9)
> 1	20 (7,6)	9 (45)	1,8 (0,5–7,1)
Не указано	8 (3,1)	4 (50)	–
<b>Использование презервативов</b>			
Нет	154 (58,8)	49 (31,8)	1,0
Да	98 (37,4)	33 (33,7)	1,1 (0,6–1,9)
Не указано	10 (3,8)	4 (40)	–
<b>Использование оральных контрацептивов</b>			
Нет	219 (83,6)	74 (33,8)	1,0
Да	33 (12,6)	8 (24,2)	0,6 (0,3–1,5)
Не указано	10 (3,8)	4 (40)	–
<b>Беременность в анамнезе</b>			
Нет	117 (44,7)	37 (31,6)	1,0
Да	138 (52,7)	47 (34,1)	1,1 (0,7–1,9)
Не указано	7 (2,7)	2 (28,6)	–
<b>Роды в анамнезе</b>			
Нет	138 (52,7)	44 (31,9)	1,0
Да	115 (43,9)	40 (34,8)	1,1 (0,7–1,9)
Не указано	9 (3,4)	2 (22,2)	–
<b>Искусственное прерывание беременности в анамнезе</b>			
Нет	180 (68,7)	55 (30,6)	1,0
Да	74 (28,2)	29 (39,2)	1,5 (0,8–2,6)
Не указано	8 (3,1)	2 (25)	–

Окончание табл. 2

Фактор	Число пациенток, %	Число пациенток с БВ, %	Отношение шансов (95 % ДИ)
Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе			
Нет	225 (85,9)	77 (34,2)	1,0
Да	30 (11,5)	8 (26,7)	0,7 (0,3–1,6)
Не указано	7 (2,7)	1 (14,3)	–
Инфекции мочевыводящих путей в анамнезе (пиелонефрит, цистит, уретрит)			
Нет	169 (64,5)	58 (34,3)	1,0
Да	86 (32,8)	27 (31,4)	0,9 (0,5–1,5)
Не указано	7 (2,7)	1 (14,3)	–
Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе			
Нет	231 (88,2)	76 (32,9)	1,0
Да	23 (8,8)	8 (34,8)	1,1 (0,4–2,7)
Не указано	8 (3,1)	2 (25)	–
Бактериальный вагиноз в течение последнего года			
Да	25 (9,5)	8 (32)	1,0
Нет	228 (87)	77 (33,8)	0,9 (0,4–2,2)
Не указано	9 (3,4)	1 (11)	–
Выявление ДНК <i>G. vaginalis</i>			
Нет	90 (34,4)	6 (6,7)	1,0
Да	172 (65,6)	80 (46,5)	12,2 (5,1–29,4)
Выявление ДНК <i>A. vaginae</i>			
Нет	125 (47,7)	15 (12)	1,0
Да	137 (52,3)	71 (51,8)	7,9 (4,2–14,9)
Выявление ДНК <i>G. vaginalis</i> в концентрации $\geq 3 \times 10^6$ копий ДНК/мл			
Нет	183 (69,8)	19 (10,4)	1,0
Да	79 (30,2)	67 (84,8)	48,2 (22,2–104,8)
Выявление ДНК <i>A. vaginae</i> в концентрации $\geq 8 \times 10^5$ копий ДНК/мл			
Нет	185 (70,6)	23 (12,4)	1,0
Да	77 (29,4)	63 (81,8)	31,7 (15,3–65,5)
Обнаружение ключевых клеток в препарате, окрашенном по Граму			
Нет	191 (72,9)	16 (8,4)	1,0
Да	71 (27,1)	70 (98,6)	765,6 (99,6–5883,2)
Обнаружение элементов дрожжеподобных грибов в препарате, окрашенном по Граму			
Нет	228 (87)	75 (32,9)	1,0
Да	34 (13)	11 (32,4)	0,98 (0,5–2,1)
Воспалительная реакция			
ПМЯЛ < ЭК	170 (64,9)	55 (32,4)	1,0
ПМЯЛ $\geq$ ЭК	92 (35,1)	31 (33,7)	1,1 (0,6–1,8)
Примечание: ПМЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты, ЭК — эпителиальные клетки			

Таблица 3

Показатели бактериального вагиноза в зависимости от фактора использования презервативов после стратификации по числу половых партнеров за последние 6 месяцев

Число половых партнеров за последние 6 месяцев	Не используют презервативы, число пациенток (%)			Используют презервативы, число пациенток (%)			Всего	Отношение шансов (95 % ДИ)
	есть БВ	нет БВ	всего	есть БВ	нет БВ	всего		
0 или 1**	46 (31*)	102 (69*)	148 (64**)	25 (30*)	57 (70*)	82 (36**)	230	1,0 (0,6–1,9)
> 1	3 (50*)	3 (50*)	6 (30**)	6 (43*)	8 (57*)	14 (70**)	20	1,3 (0,1–13,5)

Примечание: \* процент от числа пациенток в подгруппе; \*\* процент от числа пациенток в группе; БВ — бактериальный вагиноз

стратификации по числу половых партнеров за последние 6 месяцев (табл. 3). Среди пациенток, имевших более одного партнера, показатель использования презервативов был почти в 2 раза выше (70 %), чем среди пациенток, не имевших половых партнеров или имевших одного партнера (36 %). Несмотря на использование презервативов, частота БВ была выше в группе (страте) с числом половых партнеров > 1 (43 %), чем в группе с числом половых партнеров 0 или 1 (30 %). В группе с числом половых партнеров > 1 частота БВ была несколько ниже среди женщин, использующих презервативы (43 %), чем среди женщин, не использующих презервативы (50 %), однако различия не были статистически значимы. Использование презервативов было одинаково неэффективно в обеих группах пациенток ( $p = 0,8$  при сравнении ОШ).

### Обсуждение результатов

Распространенность БВ среди женщин, обращающихся к гинекологу с жалобами на выделения из влагалища, составила в нашем исследовании 27 %. Этот показатель находится в пределах описываемой в международной литературе частоте БВ в данной популяции женщин (20–30 %) [13]. ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* была выявлена у 93 и 83 % женщин с БВ соответственно. Оба микроорганизма встречались также у многих женщин с нормальной микрофлорой влагалища (в 52 и 38 % случаев соответственно), однако концентрация этих бактерий в вагинальных образцах у женщин с нормой была значительно ниже концентрации в образцах у женщин с БВ. Полученные данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что *G. vaginalis* и *A. vaginae* являются практически универсальными маркерами БВ [14].

При анализе поведенческих и клинико-анамнестических факторов был выявлен ряд

существенных различий между категориями пациенток в распространенности БВ, однако статистической значимости данные различия не достигли, что может быть связано как с отсутствием значимой ассоциации изучаемых факторов с БВ, так и с влиянием факторов, не учтенных в нашем исследовании. Особого внимания заслуживает выявление двух возрастных пиков заболеваемости БВ — у молодых женщин 18–25 лет и у женщин после 40 лет. Первый пик, возможно, связан с более высокой сексуальной активностью в этом возрасте, второй — с началом гормональных менопаузальных изменений у некоторых женщин. Далее, БВ гораздо чаще выявлялся у женщин, имевших более одного полового партнера за последние 6 месяцев, чем у женщин, не имевших ни одного партнера или имевших одного партнера. Большое число половых партнеров является известным фактором риска ИППП и свидетельствует в пользу полового пути передачи БВ. К факторам риска ИППП относится также медицинское прерывание беременности в анамнезе, которое в нашем исследовании увеличивало частоту БВ. В то же время мы не обнаружили различий между категориями пациенток при оценке других известных факторов ИППП — раннего начала половой жизни, ИППП в анамнезе и незащищенного секса. В нашем исследовании БВ диагностировали с одинаковой частотой как среди пациенток, чьи партнеры используют презервативы, так и среди пациенток, практикующих незащищенный секс, и стратификация по числу половых партнеров за последние 6 месяцев не повлияла существенным образом на значения ОШ. Этот факт может быть объяснен определенной неточностью в ответах пациенток, например, использование презервативов не при каждом половом акте. Так, A.N. Turner et al. (2016) показали существование ассоциации незащищенного секса с рецидивирующим БВ, когда факты незащищенного секса были объ-

ективно подтверждены наличием во влагалище женщины простатспецифического антигена, и отсутствие данной ассоциации, когда для статистического анализа использовали данные, представленные самой женщиной [15].

Нами установлено, что у женщин, использующих оральную контрацепцию, БВ выявляется реже, чем у женщин, не применяющих оральные контрацептивы. Эти данные согласуются с выводом недавнего систематического обзора о протективной роли гормональной контрацепции в отношении БВ [16]. Объяснением этому может служить целый ряд биологических механизмов. Одна из гипотез, которая в большей мере относится к эстрогенсодержащим контрацептивам, заключается в эстрогензависимом накоплении гликогена эпителиальными клетками, который метаболизируется лактобациллами до молочной кислоты — важного антимикробного компонента влагалища. Кроме того, как эстроген, так и прогестерон принимают участие в регуляции ряда важных иммунных механизмов в иммунных и эпителиальных клетках генитального тракта, защищая его от инфекций [17]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу предположения, что в возникновении БВ задействованы как экзогенные (сексуальная трансмиссия), так и эндогенные (гормонально опосредованные изменения состояния влагалища) факторы.

Существуют данные, что БВ ассоциирован с инфекциями мочевыводящих путей и воспалительными заболеваниями органов малого таза [18, 19]. В нашей работе мы изучали вопрос, могут ли инфекции мочевыводящих путей и воспалительные заболевания органов малого таза, перенесенные в прошлом, предсказывать БВ. Показатели БВ у женщин, имевших и не имевших в анамнезе эти заболевания, практически не отличались друг от друга, поэтому можно заключить, что перенесенные в прошлом инфекции мочевыводящих путей и воспалительные заболевания органов малого таза не могут использоваться в качестве предикторов БВ.

Учитывая высокую частоту рецидивирования БВ, труднообъяснимым фактом является отсутствие ассоциации между перенесенным в течение последнего года БВ и текущим эпизодом БВ. Данный факт порождает вопрос об адекватности диагностики БВ. Известно, что метод Нуджента в нашей стране в рутинной диагностике БВ практически не используется.

Чаще всего диагностика БВ, особенно в условиях женской консультации, основывается только на одном из критериев Амсея — критерии специфических выделений из влагалища, обладающем низкой чувствительностью и специфичностью. Из всех критериев Амсея присутствие ключевых клеток рассматривается как самый чувствительный и специфический критерий [20, 21], с той оговоркой, что согласно методу Амсея микроскопически исследуется нативный препарат. Наше исследование показало, что присутствие ключевых клеток в окрашенном по Граму препарате является сильным предиктором БВ. Хотя в наши задачи не входило определение диагностических характеристик микробиологических факторов БВ, такой высокий показатель ОШ свидетельствует о диагностической эффективности данного фактора и возможности его использования в диагностике БВ дополнительно к критерию специфических выделений из влагалища, когда стандартные методы БВ (такие как методы Амсея и Нуджента) недоступны.

Из других исследованных нами микробиологических факторов значимыми предикторами БВ ожидаемо было выявление у пациентки ДНК *G. vaginalis* или *A. vaginae*, при этом шансы диагностировать БВ по Нудженту у женщины многократно возрастали, если у нее обнаруживали клинически значимые концентрации этих бактерий ( $\geq 3 \times 10^6$  и  $\geq 8 \times 10^5$  копий ДНК/мл для *G. vaginalis* и *A. vaginae* соответственно). Для двух оставшихся микробиологических факторов, а именно наличия элементов дрожжеподобных грибов в окрашенном по Граму препарате и воспалительной реакции, ассоциации с БВ не обнаружено. Известно, что БВ и кандидозный вульвовагинит часто обнаруживаются вместе [22], однако данные литературы относительно их ассоциации крайне противоречивы. Так, согласно результатам X.D. Li et al. (2015), кандидозный вульвовагинит ассоциирован с повышенным риском БВ [23], тогда как в работах F.A. Guédou et al. (2014) [24] и C. Marconi et al. (2015) [25] данное заболевание является отрицательным предиктором БВ. В то же время в исследованиях A. Vahidnia et al. (2015) [26] и V. Jespers et al. (2014) [27] не выявлено никакой ассоциации между БВ и кандидозным вульвовагинитом. В нашем исследовании частота БВ среди женщин, у которых во влагалище были обнаружены элементы дрожжеподобных грибов (32,4 %), практически не отличалась от частоты БВ среди женщин, у которых во вла-



галище не были обнаружены элементы дрожжеподобных грибов (32,9%). Таким образом, мы не выявили ассоциации между БВ и лабораторными признаками кандидозного вульвовагинита.

### Выводы

Распространенность БВ среди женщин репродуктивного возраста с выделениями из влагалища составляет 27%. *G. vaginalis* и *A. vaginae* выявляются у женщин с БВ значительно чаще и в значительно более высокой концентрации, чем у женщин с промежуточным и нормальными типами микробиоценоза влагалища. Значимым предикторным фактором БВ является обнаружение ДНК *G. vaginalis* или *A. vaginae*, при этом шансы выявить БВ существенно возрастают при выявлении клинически значимых концентраций этих бактерий ( $\geq 3 \times 10^6$  и  $\geq 8 \times 10^5$  копий ДНК/мл копий соответственно). Самым сильным предиктором БВ является выявление ключевых клеток в окрашенных по Граму препаратах.

### Благодарность

Коллектив авторов выражает глубокую признательность сотрудникам женских консультаций (8, 14, 15, 16, 19, 22, 26, 27, 31, 34, 36, 38) и гинекологических отделений поликлиники 77, дорожной клинической поликлиники и Медикал-ОН-групп за помощь в проведении данного исследования — набор пациенток, получение клинического материала и анкетных данных.

### Литература

- Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):113.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.060.
- Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):117-122. doi: 10.1097/olq.0b013e31827c5a5b.
- Donati L, Di Vico A, Nucci M, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(4):589-600. doi: 10.1007/s00404-009-1318-3.
- Haggerty CL, Totten PA, Tang G, et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect*. 2016. pii: sextrans-2015-052285. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285.
- Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis*. 2006;193:1478-1486. doi: 10.1086/503780.
- Hardy L, Jespers V, Abdellati S, et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect*. 2016. pii: sextrans-2015-052475. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475.
- Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):86-89. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835c20cd.
- Machado A, Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1856-1861. doi: 10.1093/infdis/jiv338.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983;74:14-22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29:297-301.
- Marrazzo JM. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? *Anaerobe*. 2011;17(4):186-90. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.016.
- Bautista CT, Wurapa E, Saterren WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016;3:4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5.
- Menard JP, Mazouni C, Fenollar F, et al. Diagnostic accuracy of quantitative real-time PCR assay versus clinical and Gram stain identification of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(12):1547-1552. doi: 10.1007/s10096-010-1039-3.
- Turner AN, Carr Reese P, Snead MC, et al. Recent Biomarker-Confirmed Unprotected Vaginal Sex, But Not Self-reported Unprotected Sex, Is Associated With Recurrent Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2016;43(3):172-176. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000414.
- Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e73055. doi: 10.1371/journal.pone.0073055.

17. Wira CR, Fahey JV, Ghosh M, et al. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:544-565. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00842.x.
18. Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):117-122. doi: 10.1097/olq.0b013e31827c5a5b.
19. Amatya R, Bhattarai S, Mandal PK, et al. Urinary tract infection in vaginitis: a condition often overlooked. *Nepal Med Coll J.* 2013;15(1):65-67.
20. Modak T, Arora P, Agnes C, et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(5):353-360.
21. Mengistie Z, Woldeamanuel Y, Asrat D, Yigeremu M. Comparison of clinical and gram stain diagnosis methods of bacterial vaginosis among pregnant women in Ethiopia. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2701-2703. doi: 10.7860/jcdr/2013/5872.3736.
22. Rivers CA, Adaramola OO, Schwebke JR. Prevalence of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis mixed infection in a southeastern American STD clinic. *Sex Transm Dis.* 2011;38:672-674. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31820fc3b8.
23. Li XD, Tong F, Zhang XJ, et al. Incidence and risk factors of bacterial vaginosis among pregnant women: a prospective study in Maanshan city, Anhui Province, China. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(8):1214-1222. doi: 10.1111/jog.12704.
24. Guédou FA, Van Damme L, Deese J, et al. Intermediate vaginal flora and bacterial vaginosis are associated with the same factors: findings from an exploratory analysis among female sex workers in Africa and India. *Sex Transm Infect.* 2014;90(2):161-164. doi: 10.1136/sextrans-2012-050896.
25. Marconi C, Duarte MT, Silva DC, Silva M.G. Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2):137-141. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.05.016.
26. Vahidnia A, Tuin H, Blikendaal H, Spaargaren J. Association of sexually transmitted infections, *Candida* species, gram-positive flora and perianal flora with bacterial vaginosis. *New Microbiol.* 2015;38(4):559-563. doi: 10.1371/journal.pone.0109670.
27. Jespers V, Crucitti T, Menten J, et al. Vaginal Biomarkers Study Group. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis in different sub-populations of women in sub-Saharan Africa: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014; 9(10):e109670.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Елена Васильевна Шипицына* — старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
E-mail: shipitsyna@inbox.ru.

*Татьяна Алексеевна Хуснутдинова* — научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
E-mail: husnutdinovat@ya.ru.

*Ольга Сергеевна Рыжкова* — научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: olgal81@yandex.ru.

*Анна Александровна Крысанова* — научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
E-mail: krusanova.anna@mail.ru.

*Elena V. Shipitsyna* — Senior Researcher, Laboratory of Microbiology, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: shipitsyna@inbox.ru.

*Tatyana A. Khusnutdinova* — Researcher, Laboratory of Microbiology, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: husnutdinovat@ya.ru.

*Olga S. Ryzhkova* — Researcher, Laboratory of Microbiology, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: olgal81@yandex.ru.

*Anna A. Kryanova* — Researcher, Laboratory of Microbiology, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. E-mail: krusanova.anna@mail.ru.

*Ольга Викторовна Будиловская* — научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
E-mail: o.budilovskaya@gmail.com.

*Елена Владимировна Рыбина* — врач-бактериолог лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
E-mail: elena.rybina@gmail.ru.

*Надежда Евгеньевна Воробьева* — научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
E-mail: sergiognezdo@yandex.ru.

*Алевтина Михайловна Савичева* — зав. лабораторией микробиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: savitcheva@mail.ru.

*Olga V. Budilovskaya* — Researcher, Laboratory of Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Russian Federation.  
E-mail: o.budilovskaya@gmail.com.

*Elena V. Rybina* — Bacteriologist, Laboratory of Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Russian Federation.  
E-mail: elena.rybina@gmail.ru.

*Nadezhda E. Vorobyova* — Researcher, Department of Endocrinology of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Russian Federation.  
E-mail: sergiognezdo@yandex.ru.

*Alevtina M. Savicheva* — Head of Laboratory of Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Russian Federation.  
E-mail: savitcheva@mail.ru.