

КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

©КАРАХАЛИС Л.Ю.¹, ПОНОМАРЕВА Ю.С.¹, ПЕТРЕНКО В.С.¹, ПЕТРЕНКО С.И.², БАГДАСАРЯН Л.Ю.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Краснодар, Россия;

²ООО «Центр кольпоскопии и цервикальной патологии», Краснодар, Россия;

³ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель. Показать приемлемость использования спрея аммония глицирризината у пациенток, имеющих клинические проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) на фоне бактериального вагиноза (БВ), в качестве терапии, направленной на профилактику рецидивов.

Материалы и методы. Обследовано 78 пациенток репродуктивного возраста с БВ и ПВИ, предъявлявших жалобы на зуд и жжение в области половых органов, выделения из влагалища, диспареунию и дизурию. У всех пациенток был собран анамнез, учтена соматическая и гинекологическая патология, оценена клиническая симптоматика, определены массо-ростовые показатели, рассчитан индекс массы тела. Проведены рН-метрия при помощи кольпо-теста рН, расширенная кольпоскопия. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли вирус папилломы человека, методом реал-тайм ПЦР Фемофлор 16 — бактериальную массу и ее составляющие. На фоне терапии аммония глицирризинатом проведено исследование методами ПЦР и масс-спектрометрии на изменения состояния влагалищной микробиоты.

Результаты. После стандартного лечения БВ и ПВИ, согласно имеющимся рекомендациям с использованием инозина пранобекса, у 94,9% был выраженный / умеренно выраженный смешанный дисбиоз. У 73,1% оставались жалобы на зуд и жжение в области половых органов и у 88,5% — на выделения из половых путей. Для коррекции дисбиоза влагалища и ПВИ выбран «Панавир интим Нормафлор». После первого курса препарата при проведении масс-спектрометрии выделены лактобактерии — *Lactobacillus rhamnosus*, умеренное количество; исчезли такие клинические проявления, как зуд и жжение, практически отсутствуют выделения; клиническая картина соответствовала умеренному дисбиозу. После второго курса терапии через месяц выделены лактобактерии — *Lactobacillus crispatus*, обильное количество, что соответствует микрофлоре здоровых женщин.

Заключение. Использование двух последовательных циклов применения препарата «Панавир интим Нормафлор» по 3 дозы 5 раз в сутки в течение 15 дней способствует нормализации клинической картины и нивелированию имеющихся жалоб, нормализации флоры за счет роста лактобактерий.

Сегодняшнее время характеризуется широким распространением вирусных инфекций, особенно вируса простого герпеса первого типа (ВПГ-1), частота распространения которого достигает 67% всего населения Земли, и вируса папилломы человека (ВПЧ). Частота инфицирования ВПЧ, по данным разных авторов, среди молодых женщин и пациенток среднего возраста составляет от 34,4 до 44,9% [1]. Отмечена высокая частота инфицирования генитальной формой ВПГ-1. Большая часть населения являются носителями генитального герпеса, вызванного ВПГ второго типа (ВПГ-2), при преимущественном инфицировании данным вирусом именно женщин [2]. Это объясняется высокой восприимчивостью к ВПГ-1 и ВПГ-2. Для профилактики рецидивов используют пролонгированный прием ацикловира в течение длительного периода, но снижение числа рецидивов, согласно литературным данным [3], составляет 20%. Для папилломавирусной инфекции (ПВИ) характерным является длительное течение, при этом клиническая картина «смазана», течение заболевания сопровождается высокой частотой рецидивирования [4].

На фоне ПВИ и инфицирования ВПГ не всегда учитывается состояние микробиоты как влагалища, так и эндометрия, а наличие других хронических (и вирусных, и бактериальных) инфекций усугубляет течение воспалительного процесса вирусной этиологии, тем самым повышая частоту рецидивов. В исследовании А.М. Савичевой и соавт. (2014) показано, что чаще встречаются микст-инфекции, и на долю сочетания их с бактериальным вагинозом (БВ) приходится 68% [5]. В этом же исследовании показано, что сочетание БВ и ПВИ встречается у 21% обследованных, а БВ в сочетании с герпетической инфекцией — у 5% [5]. В работе P. Mongelos [6] показано, что БВ выступает в роли предиктора персистенции ВПЧ, а также изменения эпителия шейки матки. В связи с этим поиск препаратов, направленных на коррекцию нарушений местного иммунитета на фоне вирусной инфекции и дисбиоза влагалища, является актуальной задачей.

Согласно регистру лекарственных средств известно, что аммония глицирризинат (*Ammonium glycyrrhizinate*) обладает целым рядом положительных воздействий, направленных на купирование клинических проявлений при герпес-вирусных инфекциях: это противомикробное, противовирусное, противовоспалительное воздействия, сочетающиеся с местным иммуностимулирующим, противозудным и регенерирующим действиями. Молочная кислота восстанавливает и поддерживает нормальный уровень рН влагалищного отделяемого, подавляет рост чувствительной к кислоте патогенной и условно-патогенной флоры [7]. Для потенцирования положительного действия аммония глицирризината и молочной кислоты используют полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир), что предохраняет от воспаления, улучшает восстановление и укрепляет естественную защиту. Исследование воздействия спрея «Панавир интим Нормафлор» после проведения курса противовирусной терапии для борьбы с рецидивом заболевания и коррекции дисбиотического состояния влагалища является одной из актуальных задач поддержания вагинального здоровья пациенток.

Цель исследования: показать приемлемость использования спрея аммония глицирризината у пациенток, имеющих клинические проявления ПВИ на фоне БВ, в качестве терапии, направленной на профилактику рецидивов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 78 женщин, средний возраст которых составил 32,7 (3,5) года, предъявлявших жалобы на зуд и жжение в области половых органов, выделения из влагалища, диспареунию и дизурию. У всех пациенток был собран анамнез, учтена соматическая и гинекологическая патология. Оценена клиническая симптоматика. Определены массо-ростовые показатели, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (в м}^2\text{)}$.

Проведена рН-метрия при помощи кольцо-теста рН («Биосенсор АН», Россия) с возможностью его определения в диапазоне от 3,0 до 7,0 с шагом деления 0,2–0,3–0,5 (норма 3,8–4,4).

Проведена расширенная кольпоскопия на аппарате Leisegang 3ML по стандартной методике, которая заключалась в последовательном проведении обзорного осмотра, пробы с 3% уксусной кислотой и пробы Шиллера.

У всех брали мазки на степень чистоты влагалищного отделяемого и определяли «ключевые клетки». Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли ВПЧ, методом ПЦР в режиме реального времени Фемофлор 16 — бактериальную массу и ее составляющие.

Для определения лактобактерий использовался матрично-активированный лазерный десорбционно/ионизационный времяпролетный масс-спектрометр — MALDI-ToF microflex производства фирмы Bruker Daltonics Inc., США.

Цифровой анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (USA, Tibco). Рассчитывали число женщин в группах (n), среднее (M), стандартное отклонение (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рассчитанный ИМТ у обследованных пациенток составил 25,7 (2,7) кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Диапазон ИМТ был от 23,4 кг/м² до 28,2 кг/м². Все пациентки имели высшее или среднее специальное образование. Частота генитальной и соматической патологии представлена в **таблице 1**.

Таблица 1. Соматическая и гинекологическая патология

Заболевания	Группа исследования, n=78	
	Абс.	%
Сердечно-сосудистые	13	16,7
Желудочно-кишечного тракта	21	26,9
Эндокринные	24	30,8
Мочевыводящей системы	37	47,4
Нервно-психические	9	11,5
Воспалительные заболевания органов малого таза	42	53,8
Вагинит	19	24,4
Цервицит	43	55,1
Бактериальный вагиноз	33	42,3
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	17	21,8
Синдром поликистозных яичников	8	10,3
Генитальный эндометриоз	2	2,6

Обращает на себя внимание отягощенный соматический анамнез: чаще всего у обследованных из экстрагенитальных патологий были выявлены заболевания мочевыводящей системы (47,4%) и эндокринные заболевания (30,8%), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (26,9%). В перечне эндокринных патологий лидировали избыточная масса тела и заболевания щитовидной железы. Из гинекологических патологий на первом месте были цервициты (55,1%), затем воспалительные заболевания органов малого таза (53,8%) и БВ (42,3%). Вагиниты были у 24,4% обследованных, а цервикальная интраэпителиальная неоплазия в анамнезе — у 21,8%. Преимущественное наличие заболеваний воспалительной этиологии подчеркивает неблагоприятный иммунологический фон, способствует выраженному полиморфизму жалоб и клинических проявлений. Все это способствует поиску препаратов, направленных на коррекцию воспаления, улучшение восстановления функций после лечения и укрепление естественной защиты.

У 100% пациенток была выделена ПВИ в сочетании с БВ (100%). У обследованных пациенток были выделены ВПЧ различных типов, представленные в **таблице 2**.

Из представленных типов ВПЧ лидировали пациентки с выделенным 51 типом (34,6%); на втором месте были пациентки с выделенным 39 типом (30,8%) и на третьем месте — с 16 типом (28,2%). Полученные нами данные совпадают с исследованиями, опубликованными в 2012 г. [8].

Имеющаяся клиническая картина БВ у всех обследованных пациенток была подтверждена критериями Амсея [9]: при определении рН влагалищного отделяемого показатель был выше 4,5. В мазке обнаружены «ключевые клетки», пациентки предъявляли жалобы на выделения серо-белого цвета со специфическим запахом. Согласно имеющимся рекомендациям [10], было проведено лечение БВ с использованием инозина пранобекса по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней при наличии клинической картины ПВИ.

Таблица 2. Выделенные типы ВПЧ

Тип ВПЧ	Группа исследования, n=78	
	Абс.	%
16	22	28,2
31	14	17,9
39	24	30,8
51	27	34,6
52	7	9,0
56	17	21,8
58	1	1,3
59	2	2,6
68	2	2,6

Проведенный контроль анализов после лечения у 94,9% пациенток (74 женщины) выявил выраженный или умеренно выраженный смешанный дисбиоз. У 57 пациенток (73,1%) оставались жалобы на зуд и жжение в области половых органов (хотя и в меньшей степени) и на выделения из половых путей, беспокоящие 69 пациенток (88,5%). Этот факт способствовал поиску методов терапии, направленных на коррекцию не только дисбиоза влагалища, но и ВПЧ. Для этой цели нами был выбран «Панавир интим Нормафлор». На клиническом примере мы демонстрируем течение сочетанного процесса ВПЧ и БВ.

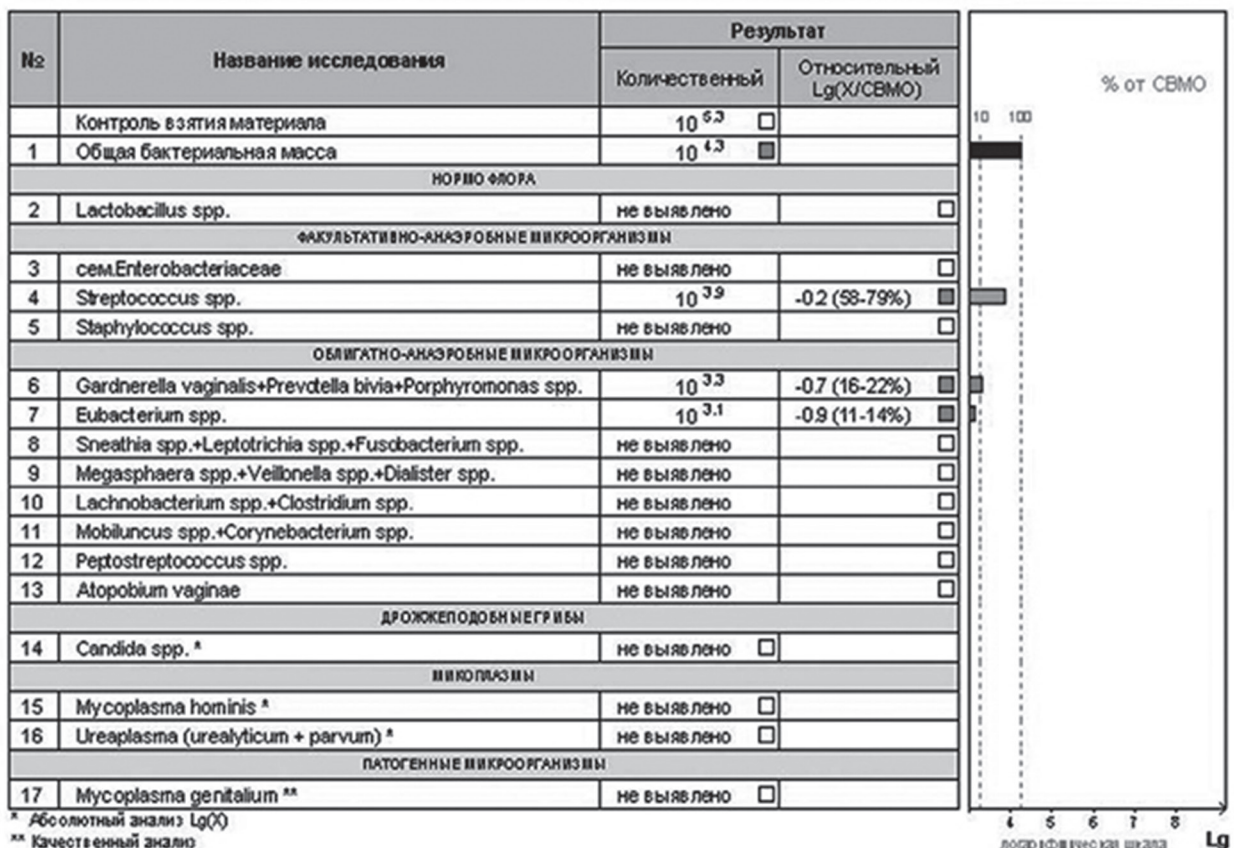
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Т., 42 лет, предъявляла жалобы на выделения из половых путей серо-белого цвета с неприятным запахом в повышенном количестве, умеренное жжение в области половых органов и дизурию. При осмотре проведено определение pH влагалищного отделяемого, которое составило 4,9. Взят мазок на флору, в котором обнаружены «ключевые клетки», количество лейкоцитов не превышало нормальные показатели.

Методом ПЦР в режиме реального времени проведен уrogenитальный соскоб на Фемофлор 16 (рис. 1): обра-

Рис. 1. Фемофлор 16 до лечения

ЗАРЕГИСТРИРОВАН: 31.01.2020 09:10 БИОМАТЕРИАЛ: Соскоб уrogenитальный (ПЦР)



* Абсолютный анализ Lg(X)

** Качественный анализ

Заключение

Значение контрольного показателя «Общая бактериальная масса» ниже пороговой величины.

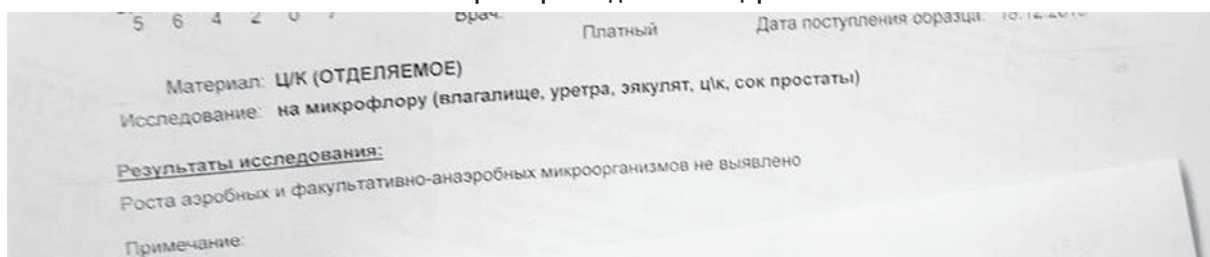
Лабораторное заключение не может быть сформировано автоматически.

По решению врача возможно повторное взятие биоматериала и выполнение исследования.

щает на себя внимание полное отсутствие нормофлоры — лактобактерии отсутствуют.

Методом масс-спектрометрии отделяемого цервикального канала роста аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов не выделено (рис. 2).

Рис. 2. Масс-спектрометрия отделяемого цервикального канала



При проведении кольпоскопии осмотр затруднен в связи с выраженным воспалением (неадекватная кольпоскопия). Сквामозно-цилиндрический стык не визуализируется. Зона трансформации 3 типа. При осмотре выявлен оригинальный сквамозный зрелый эпителий. За 3 месяца до обследования методом ПЦР обнаружен ВПЧ 51 типа (рис. 3).

Рис. 3. Обзорная кольпоскопия до лечения

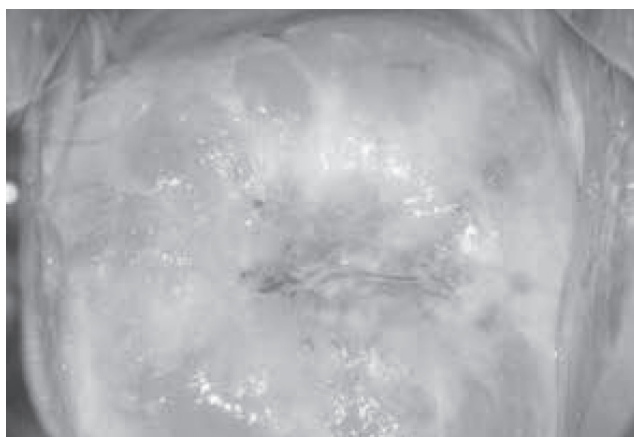


Рис. 4. Фемофлор 16 после курса терапии

ЗАРЕГИСТРИРОВАН: 27.03.2020 07:50 БИОМАТЕРИАЛ: Соскоб урогенитальный (ПЦР)

№	Название исследования	Результат	
		Количественный	Относительный Lg(X/СВМО)
	Контроль взятия материала	10 ^{5.5}	<input type="checkbox"/>
1	Общая бактериальная масса	10 ^{5.7}	<input type="checkbox"/>
НОРМОФЛОРА			
2	<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ^{3.1}	-2.4 (0.3-0.4%) <input checked="" type="checkbox"/>
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
3	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	не выявлено	<input type="checkbox"/>
4	<i>Streptococcus</i> spp.	10 ^{5.1}	-0.4 (34-45%) <input checked="" type="checkbox"/>
5	<i>Staphylococcus</i> spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
6	<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	10 ^{4.2}	-1.4 (4-5%) <input type="checkbox"/>
7	<i>Eubacterium</i> spp.	10 ^{5.1}	-0.5 (29-40%) <input checked="" type="checkbox"/>
8	<i>Sneathia</i> spp.+ <i>Leptotrichia</i> spp.+ <i>Fusobacterium</i> spp.	не выявлено	<input type="checkbox"/>
9	<i>Megasphaera</i> spp.+ <i>Veillonella</i> spp.+ <i>Dialister</i> spp.	10 ^{4.8}	-0.8 (15-20%) <input checked="" type="checkbox"/>
10	<i>Lachnobacterium</i> spp.+ <i>Clostridium</i> spp.	10 ^{4.0}	-1.5 (2.5-3.4%) <input type="checkbox"/>
11	<i>Mobiluncus</i> spp.+ <i>Corynebacterium</i> spp.	10 ^{3.0}	-2.5 (0.3-0.4%) <input type="checkbox"/>
12	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10 ^{3.4}	-2.2 (0.6-0.8%) <input type="checkbox"/>
13	<i>Atopobium vaginae</i>	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
14	<i>Candida</i> spp. *	не выявлено	<input type="checkbox"/>
МИКОПЛАЗМЫ			
15	<i>Mycoplasma hominis</i> *	не выявлено	<input type="checkbox"/>
16	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i> *	не выявлено	<input type="checkbox"/>
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
17	<i>Mycoplasma genitalium</i> **	не выявлено	<input type="checkbox"/>



* Абсолютный анализ Lg(X)

** Качественный анализ

Заключение

Выраженный Смешанный дисбиоз

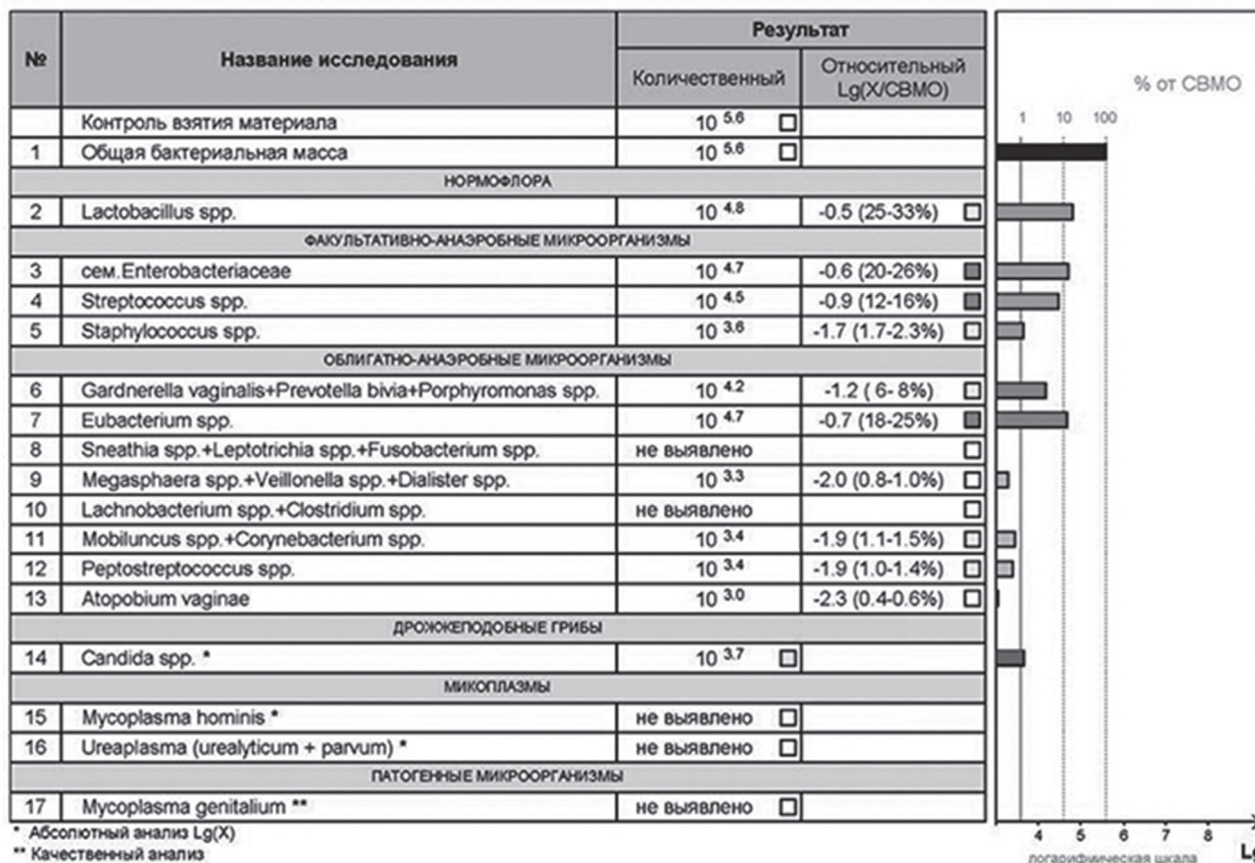
Также имеются признаки наличия ПВИ на коже шеи, груди; папилломы были размерами от 1 мм до 3 мм. Выставлен диагноз по МКБ-10 — N72 Воспалительная болезнь шейки матки. Проведена локальная терапия антимикробным препаратом, согласно клиническому протоколу [10] (метронидазол гель 1,0% 30,0 г, интравагинально 1 раз в сутки по 5,0 г в течение 5 дней), и противовирусным препаратом (инозин пранобекс по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней).

Данные обследования Фемофлор 16 после проведенной терапии представлены на **рисунке 4**: соответствуют выраженному смешанному дисбиозу.

Учитывая клинические проявления, продолжающийся зуд и жжение в области половых органов, данные осмотра кожных покровов, пациентке Т. был назначен препарат «Панавир интим Нормафлор» по 3 дозы 5 раз в сутки на протяжении 15 дней. Контрольное обследование Фемофлор 16 представлено на **рисунке 5**.

Рис. 5. Фемофлор 16 после первого курса лечения препаратом «Панавир интим Нормафлор»

ЗАРЕГИСТРИРОВАН: 15.05.2020 09:58 БИОМАТЕРИАЛ: Соскоб уrogenитальный (ПЦР)



Заключение

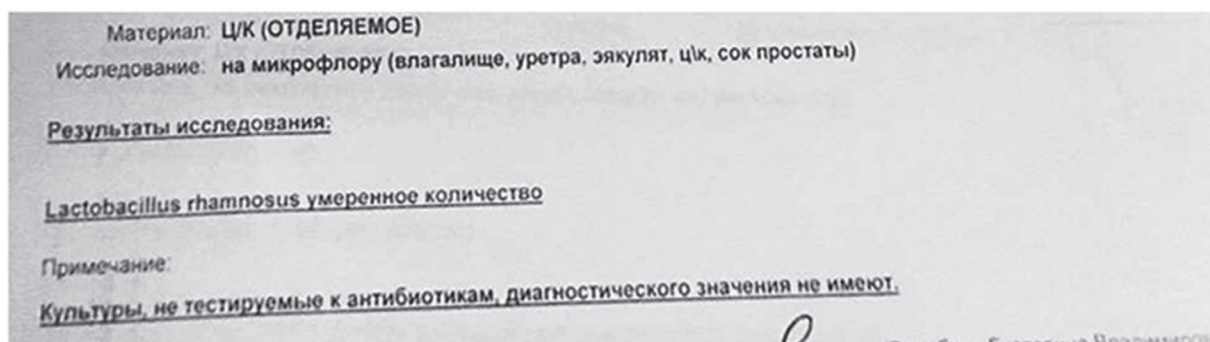
Умеренный Смешанный дисбиоз

При проведении масс-спектрометрии выделены лактобактерии — Lactobacillus rhamnosus, умеренное количество (рис. 6).

Клинические проявления при этом также исчезли: зуд и жжение не беспокоили, выделения практически прекратились. Клиническая картина соответствовала умеренному дисбиозу. Необходимо сказать о том, что Lactobacillus rhamnosus относится антагонистически к условно-патогенной флоре [11]; следовательно, присутствие Lactobacillus rhamnosus после курса терапии препаратом «Панавир интим Нормафлор» является благоприятным признаком.

Нами проведен повторный курс лечения спреем «Панавир интим Нормафлор» по описанной схеме через 1 месяц.

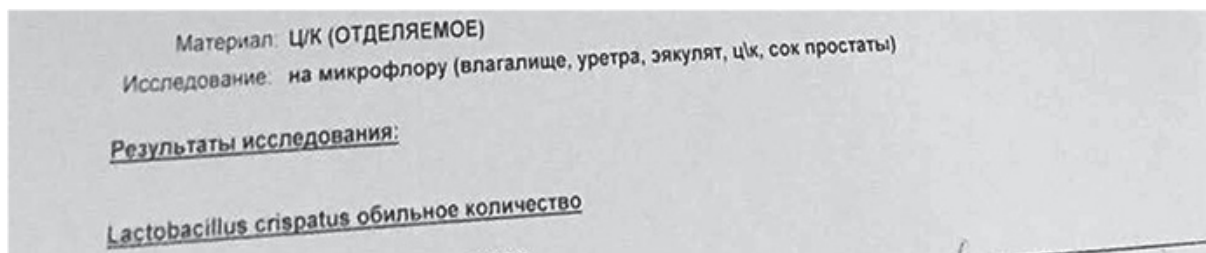
Рис. 6. Данные масс-спектрометрии после первого курса лечения препаратом «Панавир интим Нормафлор»



При проведении масс-спектрометрии после второго курса терапии выделены лактобактерии — *Lactobacillus crispatus*, обильное количество (рис. 7), что соответствует микрофлоре здоровых женщин. *Lactobacillus crispatus* относятся к перекись-продуцирующим лактобактериям, а при снижении перекиси водорода во влагалищной микробиоте увеличивается частота проявления дисбиоза, распространения ВПГ 2 типа, ВПЧ [12–15].

Использование спрея «Панавир интим Нормафлор» способствовало улучшению вагинального здоровья пациентки.

Рис. 7. Масс-спектрометрия после двух курсов лечения спреем «Панавир интим Нормафлор»



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование двух последовательных циклов применения препарата «Панавир интим Нормафлор» по схеме 3 дозы 5 раз в сутки в течение 15 дней способствует нормализации не только клинической картины и нивелированию имеющихся жалоб, но и нормализации флоры за счет роста лактобактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23(11): 621-5.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень «Статистика здоровья». Статистические доклады Всемирной организации здравоохранения. Январь 2017 г. 10с.
3. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Щепеткова И.Н., Танасова А.Н., Зуйков И.А. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии. *Русский медицинский журнал*. 2004; 7: 459-64.
4. Роговская С.И., Теребнева Л.А. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 139-43.
5. Савичева А.М., Рыбина Е.В., Инастова И.Д. В «дружной» компании. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2014; 6: 39-46.
6. Mongelos P., Mendoza L.P., Rodriguez-Riveros I., Castro A., Gimenez G., Araujo P. et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 39: 44-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.08.007>.
7. Гомберг М.А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2013; 9: 113-7.
8. Карахалис Л.Ю., Зуева Т.П., Петренко С.И. Оптимизация терапии дисплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией. Проблемы репродукции. 2012; 5: 50-3. Karakhalis L.Yu., Zueva T.P., Petrenko S.I. Optimization of therapy for cervical dysplasia associated with HPV infection. *Reproduction problems*. 2012; 5: 50-3. (in Russian).
9. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.C., Eschenbach D., Holmes K.K. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* 1983; 74(1): 14-22. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91112-9](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(83)91112-9).
10. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.; 2019. 57с.
11. Туякова А.К., Нагызбеккызы Э., Абитаева Г.К., Даулбай С.С., Ахметова Г.Н., Ануарбекова С.С., Алмагамбетов К.Х. Изучение пробиотических свойств новых штаммов лактобактерий. *Биотехнология. Теория и практика*. 2013; 4: 55-8.
12. Будиловская О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(4): 34-43.
13. Глушанова Н.А., Блинов А.И., Алексеева Н.Б. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов. *Медицина в Кузбассе*. 2015; Специальный выпуск 2: 36-41.
14. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 276. <https://dx.doi.org/10.1186/s12866-015-0608-0>.
15. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(1): 116-33. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.