

СТУПЕНЧАТА ТЕРАПІЯ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗА: МОЗАІКА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ



И.В. ЛАХНО

к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО

ORCID: 0000-0002-7914-7296
Researcher ID: E-7931-2016
Scopus Author ID: 56191988400

О.В. ГРИЩЕНКО

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

ORCID: 0000-0002-2410-861X

Контакты:

Лакно Игорь Викторович
ХМАПО, кафедра акушерства, перинатологии и гинекологии
61176, Харьков, Амосова, 58
тел.: +38 (057) 711 95 42
e-mail: igorlakhno71@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее частая причина патологических белей у женщин репродуктивного возраста. К настоящему моменту разработаны эффективные подходы к лечению пациенток с БВ, но при этом частота рецидивирования остается достаточно высокой [1–3]. Известно, что у женщин с БВ отмечаются нарушения иммунной реактивности организма. БВ является спутником заболеваний (прежде всего вирусной этиологии – ВИЧ, вируса папилломы человека), в основе которых лежит иммунодефицит [1, 7]. Сегодня проводятся исследования по изучению коморбидности, экосоциальных и поведенческих факторов развития БВ [4, 6, 7].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациенток с БВ, как правило, отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови и вагинальном секрете, а количество лейкоцитов в анализе выделений практически не увеличено [1, 7]. Блокада местного иммунного ответа на уровне слизистой влагалища обусловлена доминированием *Gardnerella vaginalis* и анаэробов в микробном пейзаже вагинального биотопа [7]. Следовательно, эффективная элиминация указанной микрофлоры способствует естественной активации острого воспаления с последующим его завершением без *locus minoris resistentiae* и рецидивирования. Наличие *Atopobium vaginae* принято считать ведущей причиной рецидивов БВ [3, 6]. Помимо этого, сосуществование *G. vaginalis*, *A. vaginae* и анаэробных микроорганизмов в виде биопленок уменьшает биодоступность антибактериальных препаратов [5].

Значительный интерес при лечении пациенток с БВ может представлять собой использование ступенчатой терапии. Первоочередной задачей здесь является элиминация биопленки. Ее решению может способствовать использование катионного раствора антисептика с полимикробным спектром действия в форме вагинальных свечей гексикон. Обеспечение комфорта пациенток в процессе лечения – краеугольный камень терапии. В некоторых исследованиях отмечено появление чувства жжения, дизурических явлений на 2–5-е сутки санации влагалища [2, 5]. Это может быть связано с активацией кандидозной инфекции, что требует продолжения лечения с использованием антимикотических средств. Среди всех препаратов этой группы по широкому спектру действия и фармакоэкономическим характери-

стикам выгодно выделяется кетоконазол [3, 5]. На украинском рынке представлены вагинальные свечи с кетоконазолом ливарол.

Целью работы было изучение эффективности ступенчатого назначения препаратов гексикон и ливарол пациенткам с БВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 125 женщин репродуктивного возраста:

- в I группе под наблюдением находились 30 практически здоровых женщин без каких-либо жалоб со стороны репродуктивной системы;
- во II группе было обследовано 47 пациенток с БВ, которым назначали метронидазол в вагинальных свечах по 1 свече на ночь на протяжении 7 дней и флуконазол 150 мг однократно;
- в III группе к 48 женщинам с БВ применяли ступенчатый подход в лечении путем интравагинального введения гексикона по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней, а затем ливарола по 1 свече на ночь на протяжении 5 дней.

Всем обследованным пациенткам проводили бактериоскопию влагалищных выделений, кольпоскопию, онкоцитологию, определение концентрации ДНК *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus spp.* в вагинальном секрете методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®». Положительным считали результат при снижении концентрации ДНК *Lactobacillus spp.* менее 10^5 геномных эквивалентов (ГЭ) в 1 мл, ДНК *G. vaginalis* более 5×10^5 ГЭ/мл и ДНК *A. vaginae* более 5×10^5 ГЭ/мл. Диагноз БВ устанавливали в соответствии с критериями Нугента [5].

Было проведено вычисление отношения шансов (ОШ), для которого рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверными ($p < 0,05$) признавались значения при нижней границе ДИ более 1. Также были определены показатели чувствительности и специфичности. Полученные результаты обработаны методами параметрической (среднее – *M*, ошибка – *m*) статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований было установлено, что у пациенток с БВ клинически значимая концентрация ДНК *G. vaginalis* была обнаружена в 97,9%, а *A. vaginae* – в 47,4% наблюдений. При этом у 86,7% обследованных во II и III клинических группах

A. vaginalis обнаруживался в сочетании с *G. vaginalis*. По-видимому, *A. vaginalis* принимал участие в организации биопленки в синергизме с *G. vaginalis*. ОШ в отношении положительных критериев Нугента для сочетания этих двух инфекционных агентов составило 20,2. При наличии изолированной *G. vaginalis* ОШ было равным 46,5, а *A. vaginalis* – 10,1. Следовательно, обнаружение *G. vaginalis* более значимо свидетельствовало о наличии БВ, чем *A. vaginalis*. *A. vaginalis* являлся маркером БВ преимущественно в сочетании с *G. vaginalis*, что подтверждает мнение о наличии их «плодотворного альянса» в биопленке [3]. В целом диагностическая чувствительность использованного в работе ДНК-теста на БВ составила 97,9%, а специфичность – 90,9%.

В ходе наблюдения за пациентками было установлено, что количество лейкоцитов в анализе влагалищных выделений у женщин основных клинических групп значительно отличалось. На 3, 7 и 10 сутки лечения количество лейкоцитов во II и III группах соответственно составило: $5,8 \pm 1,6$ и $18,2 \pm 3,5 \times 10^9/л$; $4,6 \pm 1,0$ и $14,9 \pm 4,1 \times 10^9/л$; $3,2 \pm 0,6$ и $10,3 \pm 3,1 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$; различия статистически значимы между группами и по сравнению с контролем). У пациенток II группы количество эпизодов зуда и жжения во вла-

галище на 2–5 сутки его санации отмечалось в $7,1 \pm 1,4$ случаев, а в III группе – в $19,8 \pm 6,7$ случаев ($p < 0,05$). Можно предполагать, что появление клинических и лабораторных признаков острого воспаления у женщин III группы было связано с эффективным влиянием гексикона на *G. vaginalis* и анаэробы. По-видимому, удаление биопленки у данного контингента женщин сопровождалось восстановлением иммунной защиты на уровне слизистой влагалища [1]. Это создавало предпосылки для дальнейшей эффективной санации влагалища с помощью ливарола. Через 1 месяц полное выздоровление было отмечено у 76,6% пациенток II группы и 95,9% женщин III группы. Частота рецидивирования в течение 12 месяцев наблюдения во II группе составила 31,9%, а в III группе – лишь 6,25%. ОШ рецидивов БВ на фоне традиционного лечения составило 13,6, а при использовании ступенчатого подхода – 1,9.

ВЫВОД

Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что ступенчатая терапия пациенток с БВ с использованием вагинальных свечей гексикон и ливарол превышала по эффективности традиционное лечение и снижала уровень рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bertran, Th., Brachet, P., Vareille-Delarbre, M., et al. "Slight Pro-Inflammatory Immunomodulation Properties of Dendritic Cells by Gardnerella vaginalis: The "Invisible Man" of Bacterial Vaginosis?" Journal of Immunology Research Volume 2016 (2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9747480>
- Machado, D., Castro, J., Palmeira-de-Oliveira A., et al. "Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions." Front Microbiol (2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01528>
- Bradshaw, C.S., Tabrizi, S.N., Fairley, C.K., et al. "The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy." The Journal of infectious diseases 194.6 (2006): 828–36.
- Shaaban, O.M., Youssef, A.E., Khodry, M.M., et al. "Vaginal douching by women with vulvovaginitis and relation to reproductive health hazards." BMC Women's Health 13 (2013): 231–6.
- Sherrard, J., Donders, G., White, D., et al. "European (IUSTI/WH) guideline on the management of vaginal discharge." Int J STD AIDS 22.8 (2011): 421–9.
- Sivaranjini, R., Jaisankar, T., Thappa, D.M., et al. "Spectrum of vaginal discharge in a tertiary care setting." Trop Parasitol 3 (2013): 135–9.
- Tokmak, A., Özer, I., Erkilinc, S., et al. "Vaginal washing fluid C-reactive protein levels in women with recurrent or treatment resistant vaginitis." Journal of Clinical and Experimental Investigations 6.1 (2015): 5–9. □

СТУПЕНЧАТА ТЕРАПІЯ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗА: МОЗАІКА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

И.В. Лажно, к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО

О.В. Грищенко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО

Бактериальный вагиноз – наиболее частая причина патологических белей у женщин репродуктивного возраста. Сосуществование *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и анаэробных микроорганизмов в виде биопленок уменьшает биодоступность антибактериальных препаратов.

Целью работы было изучение эффективности ступенчатого назначения гексикона и ливарола пациенткам с бактериальным вагинозом. Всего было обследовано 125 женщин репродуктивного возраста. В I группе под наблюдением находились 30 практически здоровых женщин. Во II группе было обследовано 47 пациенток с бактериальным вагинозом, которым назначали метронидазол в вагинальных свечах по 1 свече на ночь на протяжении 7 дней и флуконазол 150 мг однократно. В III группе к 48 женщинам с бактериальным вагинозом применяли ступенчатый подход в лечении путем интравагинального введения гексикона по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней, а затем ливарола по 1 свече на ночь на протяжении 5 дней.

У пациенток II группы количество эпизодов зуда и жжения во влагалище на 2–5 сутки его санации составило $7,1 \pm 1,4$, а в III группе – $19,8 \pm 6,7$ ($p < 0,05$). Можно предполагать, что появление клинических и лабораторных признаков острого воспаления у женщин III группы было связано с эффективным влиянием гексикона на *Gardnerella vaginalis* и анаэробы. По-видимому, удаление биопленки у данного контингента сопровождалось восстановлением иммунной защиты на уровне слизистой влагалища. Через 1 месяц полное выздоровление было отмечено у 76,6% пациенток II группы и 95,9% женщин III группы. Частота рецидивирования в течение 12 месяцев наблюдения во II группе составила 31,9%, а в III группе – лишь 6,25%. Отношение шансов для рецидивов бактериального вагиноза на фоне традиционного лечения составило 13,6, а при использовании ступенчатого подхода – 1,9.

Ступенчатая терапия пациенток с бактериальным вагинозом с использованием вагинальных свечей гексикон и ливарол превышала по эффективности традиционное лечение и снижала частоту рецидивов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, ступенчатая терапия, гексикон, ливарол.

СХІДЧАСТА ТЕРАПІЯ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ: МОЗАІКА ДОКАЗІВ

І.В. Лажно, к. мед. н., доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО

О.В. Грищенко, д. мед. н., професор, зав. кафедрою перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО

Бактеріальний вагіноз – найчастіша причина патологічних виділень у жінок репродуктивного віку. Співіснування *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* і анаеробних мікроорганізмів у вигляді біоплівки зменшує біодоступність антибактеріальних препаратів.

Метою роботи було вивчення ефективності східчастої схеми призначення гексикона і ливарола пацієнткам із бактеріальним вагінозом. Усього було обстежено 125 жінок репродуктивного віку. В I групі під спостереженням знаходилися 30 практично здорових жінок. У II групі було обстежено 47 пацієнток із бактеріальним вагінозом, яким призначали метронідазол у вагінальних свічках по 1 свічці на ніч протягом 7 днів і флуконазол 150 мг одноразово. У III групі до 48 жінок із бактеріальним вагінозом застосовували східчастий підхід у лікуванні шляхом інтравагінального введення гексикона по 1 свічці 2 рази на добу протягом 5 днів, а потім ливарола по 1 свічці на ніч протягом 5 днів.

У пацієнток II групи кількість епізодів свербіння і подразнення в піхві на 2–5 добу її санції складало $7,1 \pm 1,4$, а в III групі – $19,8 \pm 6,7$ ($p < 0,05$). Можна припустити, що поява клінічних та лабораторних ознак гострого запалення в жінок III групи була пов'язана з ефективним впливом гексикона на *Gardnerella vaginalis* і анаероби. Як видається, видалення біоплівки у даного контингенту супроводжувалося відновленням імунного захисту на рівні слизової піхви. Через 1 місяць повне одужання було відзначено у 76,6% пацієнток II групи і 95,9% жінок III групи. Частота рецидивування протягом 12 місяців спостереження в II групі склала 31,9%, а в III групі – лише 6,25%. Відношення шансів для рецидивів бактеріального вагінозу на фоні традиційного лікування склало 13,6, а при використанні східчастого підходу – 1,9.

Східчаста терапія пацієнток із бактеріальним вагінозом з використанням вагінальних свічок гексикон та ливарол перевищувала за ефективністю традиційне лікування і знижувала рівень рецидивів.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, східчаста терапія, гексикон, ливарол.

STEPPED THERAPY OF VAGINAL DYSBIOSIS: MOSAIC OF EVIDENCES

I.V. Lakhno, PhD, assistant professor of the Perinatology, Obstetrics and Gynecology Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

O.V. Hryshchenko, MD, professor, head of the Perinatology, Obstetrics and Gynecology Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Bacterial vaginosis is the most common cause of pathological discharges in women of reproductive age. The known coexistence of *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* and anaerobic microorganisms in biofilms reduces the bioavailability of the antibacterial drugs.

The aim of the work was to study the efficacy of stepped prescription of hexicon and livarol in patients with bacterial vaginosis. There were examined 125 women of reproductive age. In group I, under the supervision were 30 healthy women. In group II, 47 patients were examined with bacterial vaginosis, whom was administered metronidazole vaginal suppositories 1 suppository daily for 7 days and fluconazole 150 mg once. In group III, 48 women with bacterial vaginosis used stepped approach to the treatment by intravaginal hexicon 1 suppository twice a day for 5 days and then livarol 1 suppository once daily for 5 days.

The number of episodes of itching and burning sensation in the vagina in patients of group II for 2–5 days of vaginal sanitation were 7.1 ± 1.4 while in group III – 19.8 ± 6.7 ($p < 0.05$). It can be assumed that the appearance of clinical and laboratory signs of acute inflammation in women of group III was associated with an effective impact of hexicon on *Gardnerella vaginalis* and anaerobes. Apparently, the biofilm removal in this group was accompanied by the restoration of immune protection at the level of the vaginal mucosa. After 1 month the total recovery was observed in 76.6% of patients in group II and 95.9% of women in group III. The recurrence rate in the 12 months of observation in group II was 31.9% and in group III – only 6.25%. Odds ratio of the recurrence of bacterial vaginosis in case of traditional treatment were 13.6 and in case of stepped approach – 1.9.

Stepped therapy of patients with bacterial vaginosis with vaginal suppositories hexicon and livarol increased the efficacy of the conventional treatment and reduced the rate of recurrence.

Keywords: bacterial vaginosis, stepped treatment, hexicon, livarol.