

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Лечение бактериального вагиноза

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2015

УДК 618.15-022.7:579.873.1-08(075.9)

ББК 57.15я73

Л 53

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 5 от 29.05. 2015

Авторы:

Шиманская И.Г., Костюк С.А., Руденкова Т.В., Полуян О.С.

Рецензенты:

кафедра кожных и венерических болезней БГМУ;

зав. дерматовенерологическим отделением УЗ «Минский городской
клинический кожно-венерологический диспансер» Л.В. Климова

Л 53

Лечение бактериального вагиноза.: учеб.- метод. пособие
/И.Г. Шиманская, С.А. Костюк, Т.В. Руденкова, О.С. Полуян. -
Минск: БелМАПО, 2015. – 81 с

ISBN 978-985-499-910-4

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей
дерматовенерологов, урологов, акушеров-гинекологов, микробиологов, врачей
лабораторной диагностики. В пособии даются современные представления об
этиотропном и патогенетическом лечении бактериального вагиноза на основании
молекулярно-генетических методов диагностики структуры этиологических агентов.

УДК 618.15-022.7:579.873.1-08(075.9)

ББК 57.15я73

ISBN 978-985-499-910-4

© Шиманская И.Г., [и др.], 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

Список сокращений

АБ – антибиотики

АМП-антимикробные препараты

БВ-бактериальный вагиноз

БЛРС-бета - лактамазы расширенного спектра
ВЗМП-воспалительные заболевания мочеполовых органов

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ИПМ-инфекции мочевыводящих путей

ИППП-инфекции, передаваемые половым путем

ИФА-иммуноферментный анализ

ЛС-лекарственное средство

МАНК-методы амплификации нуклеиновых кислот

ММАНК-мультипраймерные методы амплификации нуклеиновых кислот

МПК-минимальная подавляющая концентрация

МПО-мочеполовые органы

РИФ-реакция прямой иммунофлуоресценции

EGF-R – рецептор эпидермального фактора роста

Бактериальный вагиноз (БВ) – клинический симптомокомплекс, развивающийся в результате изменения экологии влагалища, когда нормальная аэробная микрофлора, представленная преимущественно лактобактериями, полностью или частично замещается высокими концентрациями ($>10^9$) анаэробной флоры, в частности *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., *Porphyromonas* sp., *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis* (Pheifer TA, 1978 или инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся значительным снижением количества или отсутствием нормальной лактофлоры влагалища и ее заменой на полимикробные ассоциации строгих анаэробов (ВОЗ, 2005г.). Международная классификация болезней X пересмотра International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006 не выделяет бактериальный вагиноз в самостоятельное заболевание. Поэтому статистически его относят к невоспалительным заболеваниям влагалища Согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2005 г. бактериальный вагиноз относится к эндогенным инфекциям репродуктивного тракта человека (RTI) .

Другие невоспалительные заболевания влагалища

Установление диагноза, объем лабораторных исследований и лечения определен действующими «Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.10.2009 № 1020). Пациенты с установленным диагнозом БВ учитываются в согласно коду МКБ 10 «другие невоспалительные болезни влагалища» (N89.8): бактериальный вагиноз. Помимо микроскопии окрашенных или нативных мазков отделяемого мочеполовых органов (МПО) при установлении диагноза необходимо определить уровень антител к *T. Pallidum* в крови, провести бактериологическое исследование отделяемого МПО на *N. Gonorrhoeae*, аминный тест, определить уровень pH отделяемого влагалища, микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА

(на антигены) на ИППП (применяется один из предложенных методов), ИФА-ВИЧ, ИФА-Hbs антиген, ИФА-НСV.*

В качестве основной методики используются препараты метронидазолового ряда - Метронидазол – внутрь 500 мг 3 раза в день 7 дней

Альтернативная методика:

Орнидазол – внутрь 500 мг 2 раза в день 5 дней

Местное лечение:

1% влагалищный крем клиндамицина фосфата или свечи 100 мг 3 дня

Лечение беременных

Аскорбиновая кислота - влагалищные таблетки 250 мг 1 раз в сутки 7 дней

Характеристика применяемых лекарственных средств

Метронидазол – противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий. Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lamblia* spp., а также облигатных анаэробов *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). МПК для этих штаммов составляет 0.125-6.25 мкг/мл. К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергидно с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов. Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные

реакции, стимулирует репаративные процессы. Среди показаний к применению - протозойные инфекции: внекишечный амебиаз, включая амебный абсцесс печени, кишечный амебиаз (амебная дизентерия), трихомониаз, гиардиазис, балантидиаз, лямблиоз, кожный лейшманиоз, трихомонадный вагинит, трихомонадный уретрит. Инфекции, вызываемые *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*): инфекции костей и суставов, инфекции ЦНС, в т.ч. менингит, абсцесс мозга, бактериальный эндокардит, пневмония, эмпиема и абсцесс легких, сепсис. Инфекции, вызываемые видами *Clostridium* spp., *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*: инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени), инфекции органов таза (эндометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища). Псевдомембранозный колит (связанный с применением антибиотиков). Гастрит или язва 12-перстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*. Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, околоректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции). Лучевая терапия больных с опухолями - в качестве радиосенсибилизирующего ЛС в случаях, когда резистентность опухоли обусловлена гипоксией в клетках опухоли. Среди способов применений возможно назначение препарата внутрь и парэнтерально, а также внутривлагалищно Гель вагинальный, суппозитории вагинальные, таблетки вагинальные: Интравагинально, однократно 2 г или в виде курсового лечения по 500 мг/сут 2 раза в день (утром и вечером) в течение 10 дней. Во время курса лечения следует избегать половых сношений. Среди побочных действий препарата отмечено: Со стороны пищеварительной системы: диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, запоры, "металлический" привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит, панкреатит. Со стороны нервной системы: головокружение, нарушения координации движений, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость,

слабость, бессонница, головная боль, судороги, галлюцинации, периферическая невропатия. Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, гиперемия кожи, заложенность носа, лихорадка, артралгии. Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет. Местные реакции: тромбофлебит (боль, гиперемия или отечность в месте инъекции). Прочие: нейтропения, лейкопения, уплощение зубца Т на ЭКГ. **Противопоказания:** гиперчувствительность, лейкопения (в т.ч. в анамнезе), органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации. С осторожностью. Беременность (II-III триместры), почечная/печеночная недостаточность.

Орнидазол (Ornidazole) - лекарственное средство, обладающее антибактериальным и противопаразитарным действием. Механизм действия препарата основан на способности нитрогруппы молекулы орнидазола восстанавливаться под влиянием ферментов микроорганизмов. Восстановленная нитрогруппа образует комплексные соединения с ДНК бактерий, вследствие чего отмечается нарушение процессов репликации и транскрипции ДНК. Кроме того, орнидазол оказывает цитотоксическое действие и нарушает процессы клеточного дыхания микроорганизмов. Таким образом, препарат оказывает бактерицидный и бактериостатический эффект. Препарат эффективен при различных заболеваниях инфекционной этиологии, вызванных *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia intestinalis* (*Giardia intestinalis*), *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. и анаэробными кокками. Отмечена активность препарата в отношении некоторых штаммов *Helicobacter pylori*. После перорального применения препарат хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата достигает 90%, для орнидазола характерна низкая степень связи с белками плазмы (не более 13%). Пик концентрации активного вещества в плазме крови отмечается спустя 3 часа

после приема препарата. Орнидазол хорошо проникает во все биологические жидкости и ткани организма. Проникает через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (противомикробная и противопротозойная активность метаболитов несколько ниже, чем неизменного орнидазола). После однократного применения препарата 85% от принятой дозы выводится в течение 5 дней. Период полувыведения орнидазола составляет 12-14 часов, выводится преимущественно почками (около 70%) и кишечником, как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. ЛС применяют для терапии пациентов с инфекционными заболеваниями различной локализации, которые вызваны микроорганизмами, чувствительными к действию орнидазола, в том числе: инфекционные заболевания органов мочеполовой системы, вызванные *Trichomonas vaginalis*, амебиаз, в том числе амебная дизентерия, амебный абсцесс печени и мозга, лямблиоз. Препарат также применяется для лечения инфекционных заболеваний, вызванных анаэробными микроорганизмами, и профилактики инфекционных осложнений при проведении оперативных вмешательств, в том числе при гинекологических операциях. Препарат может быть назначен в комплексе с другим ЛС при БВ. Препарат принимают перорально, таблетку или капсулу рекомендуется глотать целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством воды. Орнидазол рекомендуется принимать после приема пищи, препарат желательно принимать через равные промежутки времени. Длительность курса лечения и дозы препарата определяет лечащий врач индивидуально в зависимости от характера заболевания и личных особенностей пациента. Взрослым при проведении оперативных вмешательств для профилактики инфекционных заболеваний, вызванных анаэробными бактериями, обычно назначают по 0,5-1,0г препарата перед проведением операции, после чего препарат принимают по 0,5г 2 раза в день в течение 3-5 дней. Взрослым при бактериальных вагинозах обычно

назначают по 0,5г препарата 2 раза в день. Длительность курса лечения обычно составляет 5-7 дней. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата и другим лекарственным средствам, производным нитроимидазола. Препарат противопоказан пациентам, страдающим органическими заболеваниями центральной нервной системы. Орнидазол в форме капсул и таблеток, покрытых оболочкой, не применяют для лечения детей в возрасте младше 3 лет. Препарат с осторожностью следует назначать пациентам, страдающим заболеваниями центральной нервной системы, нарушением функции печени и нарушениями кроветворения, а также пациентам, злоупотребляющим алкоголем. ЛС может быть назначен в период беременности лечащим врачом в случае, если ожидаемая польза для матери выше, чем потенциальные риски для плода. При необходимости применения препарата в период лактации следует временно прервать грудное вскармливание. Возобновление грудного вскармливания возможно не ранее чем через 48 часов после приема последней дозы препарата.

Клиндамицин (Clindamycin) -по химической структуре, механизму действия и антимикробному спектру близок к линкомицину, но в отношении некоторых видов микроорганизмов более активен (в 2-10 раз). Препарат хорошо проникает в жидкости и ткани организма, в том числе и в костную ткань. Через гистогематические барьеры (барьер между кровью и тканью мозга) проходит плохо, но при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости значительно возрастает. Перед назначением пациенту препарата желательно определить чувствительность к нему микрофлоры, вызвавшей заболевание у данного больного. Дозы препарата зависят от тяжести заболевания, состояния больного и чувствительности возбудителя инфекции к препарату. Взрослым при инфекционных заболеваниях брюшной полости, как и при других осложненных или тяжелых инфекциях, препарат обычно назначают в виде инъекций в дозе 2,4-2,7 г в сутки, разделенных на 2-3-4 введения. При более легких формах инфекции лечебный эффект достигается при назначении меньших доз препарата - 1,2-

1,8 г/сут. (в 3-4 введения). С успехом применяются дозы до 4,8 г/сут. Не рекомендуется назначать более 600 мг препарата внутримышечно одномоментно. При аднексите и пельвиоперитоните вводят внутривенно капельно в дозе 0,9 г каждые 8 ч (при одновременном назначении антибиотиков, активных в отношении грамотрицательных возбудителей). Внутривенное введение лекарств проводится в течение, по крайней мере, 4 дней и затем в течение 48 часов после наступления улучшения состояния пациентки. После достижения клинического эффекта лечение можно продолжить пероральными формами (для приема внутрь) препарата по 450 мг каждые 6 часов до завершения 10-14-дневного курса терапии. Внутрь препарат также применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний легкой и средней степени тяжести. Взрослым назначают по 150-450 мг каждые 6 ч. При БВ назначают вагинальный крем 2% в тубах по 40 г с приложением 7 разовых аппликаторов. Разовая доза (один полный аппликатор) вводится во влагалище перед сном. Курс лечения - 7 дней.

Вагинорм С (Vaginorm C) -препарат с антисептическим действием для интравагинального применения. Действующее вещество Вагинорма С - аскорбиновая кислота - принимает участие в регуляции регенерации тканей, углеводного обмена, свертываемости крови, окислительно-восстановительных процессов. Аскорбиновая кислота способствует повышению устойчивости организма к патогенным микроорганизмам и вирусам, уменьшению проницаемости сосудистой стенки, снижению потребности организма в пантотеновой и фолиевой кислоте, витаминах Е, А, В1, В2. Аскорбиновая кислота принимает участие в метаболизме тирозина, фенилаланина, норэпинефрина, фолиевой кислоты, железа, гистамина, в синтезе протеинов, стероидных гормонов, липидов, проколлагена, коллагена, карнитина, в образовании тетрагидрофолиевой кислоты, утилизации углеводов. Аскорбиновая кислота участвует в иммунных реакциях, в реакции гидроксилирования серотонина, способна усиливать абсорбцию негеминового железа. Аскорбиновая кислота обладает антиоксидантными и

антиагрегантными свойствами. Принимает участие в обмене ароматических аминокислот, активирует протеолитические ферменты. Активируя в печени дыхательные ферменты, усиливает белковообразовательную и дезинтоксикационную функции печени, стимулирует синтез протромбина. Аскорбиновая кислота активирует синтез интерферона, антител, компонентов комплемента, фагоцитоз. Угнетает образование простагландинов и прочих медиаторов воспаления. Вагинорм С за счет снижения рН влагалища, ингибирует рост патогенных бактерий, способствуя восстановлению оптимальных показателей рН и поддержанию нормального состава микрофлоры влагалища. При применении Вагинорма С аскорбиновая кислота медленно высвобождается, более 70% ее в течение 4 часов поступает в среду растворения. В течение получаса рН влагалища снижается с 6,8 до 4, в течение следующих четырех часов рН снижается на 0,72. Максимальная концентрация в плазме отмечается спустя 1,5 часа после применения препарата, период полувыведения составляет 61 ч. В системный кровоток аскорбиновая кислота поступает в незначительном количестве.

Вагинорм С применяют при рецидивирующих или хронических бактериальных кольпитах (неспецифическом кольпите, бактериальном кольпите), вызванных анаэробной флорой. Вагинорм С применяют для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища. Вагинорм С вводится интравагинально. При неосложненных формах БВ достаточно применять препарат в течение 6 суток. При тяжелых нарушениях Вагинорм С может применяться ежедневно от нескольких недель до нескольких месяцев. Повторные курсы лечения препаратом увеличивают эффективность терапии. В редких случаях при использовании Вагинорма С возможно ощущение жжения или зуда во влагалище, появление отека и гиперемии вульвы, усиления слизистых выделений. В очень редких случаях может отмечаться повышенная чувствительность к составляющим препарата. Препарат Вагинорм С противопоказан при кандидозном вульвовагините, индивидуальной гиперчувствительности к составляющим препарата.

Вагинорм С может назначаться во время беременности и лактации без ограничений.

Показания для оценки состояния микробиоценоза влагалища методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)

Пол	Показания
Женщины	<ul style="list-style-type: none">• Рецидивы БВ• Выделения из цервикального канала/влагалища• Цервицит• Дизурия• Диспареуния• Межменструальное кровотечение• Эндометрит• Тазовые боли• Бесплодие• Реактивный артрит• Отягощенный акушерский анамнез• Воспалительные заболевания МПО у полового партнера
Мужчины	<ul style="list-style-type: none">• Уретрит• Выделения из уретры• Дизурия• Эпидидимит• Простатит• Рецидивирующие симптомы уретрита после эмпирического лечения доксициклином*• Реактивный артрит• Бесплодие

Оценка результатов мультипраймерного тестирования пациентов на основании результатов лабораторного исследования осуществляется врачом-лаборатором. Вместе с тем ряд авторов (Болдырева М.П., Донников А.Е.,

Тумбинская Л.В., 2010) применяют термины «дисбиоз», «нормоценоз». Учитывая отсутствие в МКБ 10 данной нозологической формы, а также потребность не только количественной оценки видового состава микрофлоры, но и клинической интерпретации полученных результатов, рекомендуется клинический диагноз устанавливать на основании оценки результатов микроскопического исследования и ММАНК:

1 этап. Учет результатов микроскопического исследования: при повышении уровня лейкоцитов в отделяемом заднего свода влагалища более 10-15 и наличии 3х из 4-х критериев Амсея устанавливается диагноз «бактериальный вагинит», при отсутствии лейкоцитарной реакции - «бактериальный вагиноз» и оценка общего объема биомассы (ОБМ) не менее 10^6 кл/мл, что является критерием правильного отбора биологических проб.

2 этап. Учет результатов ММАНК: оценка доли лактобактерий относительно общей биомассы (доля лактобактерий от 20 до 80% - умеренное снижение нормофлоры; доля лактобактерий менее 20% - выраженное). Так для нормоценоза характерно наличие лактобактерий в количестве 10^6 - 10^8 кл/мл, для умеренного дисбиоза - 10^4 - 10^5 кл/мл, для выраженного анаэробного дисбиоза – менее 10^4 кл/мл.

3 этап. Учет ММАНК наличия патогенных микроорганизмов *M. genitalium*: выявлены или не выявлены.

4 этап. Учет ММАНК условно-патогенных микроорганизмов (виды *Ureaplasma* (*urealiticum* + *parvum*), *M. hominis*, виды дрожжеподобных грибов рода *Candida*) на основании количественных характеристик: до 1000 ГЭ в образце идентифицированные возбудители трактуются как условно-патогенные и не требующие проведения терапии, и более 1000 ГЭ в образце как патогенные. Критерием для проведения этиотропной терапии является увеличение концентрации выявленных условно-патогенных микроорганизмов более 10^4 кл/мл.

5 этап. Оценка факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов осуществляется с учетом количественного и видового состава микроорганизмов и указанием превалирующей группы возбудителей.

Факультативно - и облигатно-анаэробные микроорганизмы.

Оценка ведется для следующих микроорганизмов:

- *Gardnerella vaginalis*
- *Bacteroides species* (включая *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides vulgaris*)
- *Fusobacterium species* (включая *Fusobacterium nucleatum*)
- *Mobiluncus species* (*M. mulieris*)
- *Prevotella sp*
- *Leptotrichia species*
- *Veillonella species*
- *Peptococcus species* (включая *Peptococcus anaerobius*, *Peptococcus prevotii*, *Peptococcus variabilis*)
- *Peptostreptococcus species*
- *Atopobium vaginae*
- *Porphyromonas spp*

Последними исследованиями (David N. Fredricks, 2005) были выявлены еще ряд микроорганизмов, участвующих в формировании бактериального вагиноза: *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Megasphaera sp.*, а также вагиноз-ассоциированные бактерии родственные *Clostridium phylum*. Но количество их крайне ничтожно и они не всегда присутствуют во влагалище здоровой женщины. Этиотропная терапия проводится при увеличении концентрации факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов более 10^4

Примеры заключений оценки отделяемого МПО на основе ММАНК Вариант 1

Общая бактериальная масса	10^7
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^4
<i>Enterobacterium spp.</i>	10^4
<i>Streptococcus spp.</i>	10^4
<i>Staphylococcus spp.</i>	0
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	10^5

Eubacterium spp.	0
Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	0
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	0
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	0
Mobiluncus spp. + Corinebacterium spp.	0
Peptostreptococcus spp.	0
Atopobium vaginae	10^4
Mycoplasma genitalium	0
Micoplasma hominis	0
Ureaplasma spp.	0
Candida spp.	10^6
Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз влагалища, кандидоз	

Вариант 2

Общая бактериальная масса	10^8
Lactobacillus spp.	10^4
Enterobacterium spp.	10^8
Streptococcus spp.	
Staphylococcus spp.	0
Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	10^5
Eubacterium spp.	$10^{3,8}$
Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	0
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	0
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	0
Mobiluncus spp. + Corinebacterium spp.	0
Peptostreptococcus spp.	0
Atopobium vaginae	10^4
Mycoplasma genitalium	0
Micoplasma hominis	$10^{5,2}$
Ureaplasma spp.	0

Candida spp.	0
Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз с присутствием энтеробактерий и микоплазмы хоминис	

Вариант 3

Общая бактериальная масса	10^7
Lactobacillus spp.	$10^{6,9}$
Enterobacterium spp.	$10^{2,1}$
Streptococcus spp.	$10^{1,8}$
Staphylococcus spp.	0
Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	0
Eubacterium spp.	0
Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	0
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	0
Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	0
Mobiluncus spp. + Corinebacterium spp.	0
Peptostreptococcus spp.	0
Atopobium vaginae	
Mycoplasma genitalium	0
Mycoplasma hominis	0
Ureaplasma spp.	$10^{2,7}$
Candida spp.	0
Заключение: нормоценоз	

Лечение пациентов на основе комплексной оценки микробиоценоза слизистых МПО

Структура лечебного процесса осуществляется с учетом выделенной облигатно - и факультативно-патогенной микрофлоры:

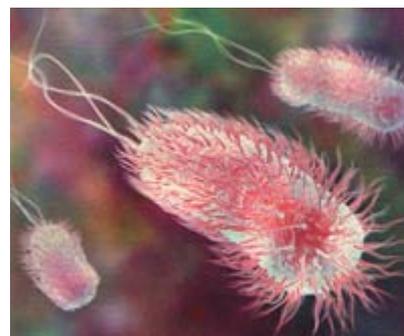
- 1 этап - антибактериальная терапия;
- 2 этап иммуномодулирующее лечение;
- 3 этап – восстановление и поддержание нормальной микроэкологии влагалища.

Характеристика отдельных видов микроорганизмов и их антибактериальной чувствительности

Энтеробактерии

Энтеробактерии (лат. *Enterobacteriaceae*) — семейство грамотрицательных палочкообразных споронеобразующих бактерий, факультативные анаэробы. Семейство энтеробактерий включает большое число представителей нормальной микрофлоры человеческого организма и, в то же время, значительное количество патогенных микробов. *Систематика энтеробактерий* Энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*) входят в порядок энтеробактерии (лат. *Enterobacteriales*), класс гамма-протеобактерии (лат. *γ proteobacteria*), тип протеобактерии (лат. *Proteobacteria*), царство бактерии. Семейство энтеробактерии включает в свой состав следующие роды: *Alishewanella*, *Alterococcus*, *Aquamonas*, *Aranicola*, *Arsenophonus*, *Averyella*, *Azotivirga*, *Brenneria*, *Buchnera*, *Budvicia*, *Buttiauxella*, *Cedecea*, *Citrobacter* (цитробактер), *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacter* (энтеробактер), *Erwinia*, *Escherichia* (эшерихии), *Ewingella*, *Grimontella*, *Hafnia*, *Klebsiella* (клебсиеллы), *Kluuyvera*, *Leclercia*, *Leminorella*, *Moellerella*, *Morganella*, *Obesumbacterium*, *Pantoea*, *Pectobacterium*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pragia*, *Proteus* (протей), *Providencia*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Salmonella* (сальмонеллы), *Samsonia*, *Serratia*, *Shewanella*, *Shigella* (шигеллы), *Sodalis*, *Tatumella*, *Thorsellia*, *Tiedjeia*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*, *Xanthomonas*, *Xenorhabdus*, *Xylella*, *Yersinia* (иерсинии).

Escherichia coli (кишечная палочка) - ряд патогенных серотипов могут быть причиной различных инфекционных заболеваний, протекающих с интоксикацией, лихорадкой, обычно с поражением желудочно-кишечного тракта (различные диареи, в том числе диарею путешественников, геморрагический колит,



гемолитико-уремического синдром и другие), реже - мочевыводящих, желчевыводящих путей, других органов или с развитием сепсиса

- *Klebsiella pneumoniae* и *klebsiella oxytoca* - возбудители пневмонии, заболеваний мочевыводящих путей, мозговых оболочек, суставов, глаз, а также бактериемии и септикопиемии
- *Klebsiella ozaenae* возбудитель озены - зловонного насморка, характеризующимся атрофическим процессом слизистой оболочки и костных стенок полости носа
- *Klebsiella rhinoscleromatis* - возбудитель склеромы, гранулематозного поражения слизистой оболочки носа и верхних дыхательных путей
- *Salmonella enterica enterica* серотип *typh* (или просто *Salmonella typhi*)- возбудитель брюшного тифа
- *Salmonella enterica enterica* серотипы *paratyphi A*, *paratyphi B*, *paratyphi C* (или просто *salmonella paratyphi A* и т.п.)- возбудители паратифов А, В и С.
- *Salmonella enterica*, в том числе серотипы *Salmonella typhimurium* и *Salmonella enteritidis* и многие другие (но не перечисленные выше *typh* и *paratyphi A*, *B* и *C*), - возбудители сальмонеллеза
- *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* - возбудители дизентерии
- *Yersinia enterocolitica* - возбудитель иерсиниоза (острого инфекционного заболевания, преимущественно желудочно-кишечного тракта, с тенденцией к генерализованному поражению различных органов и систем)
- *Yersinia pseudotuberculosis* - возбудитель псевдотуберкулеза
- *Yersinia pestis*- возбудитель чумы



Энтеробактерии - возбудители кишечных инфекций человека относятся исключительно к родам *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella* и *Yersinia*. Энтеробактерии-представители родов *Citrobacter*, *Ewardsiella*, *Enterobacter*, *Echerichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Yersinia* могут вызывать инфекции мочеполовой сферы (в том числе циститы, пиелонефриты, острые и хронические простатиты, эпидидимиты и орхиты и т.п.). Бактериурия — наличие бактерий в моче человека может быть только в том случае, если почки, мочевого пузыря или мочеточники инфицированы патогенными бактериями. Энтеробактерии могут быть причиной вагинитов (воспаления влагалища), цервицитах (воспаления канала шейки матки), других воспалительных гинекологических заболеваниях. *Энтеробактерии* — нормальная флора кишечника человека.

Энтеробактерии присутствуют в различных отделах желудочно-кишечного тракта здорового человека. Их количество увеличивается от проксимальных отделов (в тощей кишке обнаруживается от 0 до 10^3 КОЕ/мл энтеробактерий, в подвздошной — от 10^2 до 10^6 КОЕ/мл) к дистальным.

Escherichia coli на сегодняшний день является наиболее значимым уропатогеном. В рамках мировой исследовательской программы мониторинга основных тенденций антибиотикорезистентности патогенов SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends program) в 2009-2010 гг. было выделено 1643 изолята *E. Coli* из образцов мочи пациентов, госпитализированных по поводу инфекций мочевыводящих путей (МВП).

Среди всех антибактериальных препаратов, к которым проводилось определение чувствительности полученных изолятов, эртапенем и имипенем оказались наиболее эффективными, сохраняя активность в отношении более 98% всех штаммов *E. coli*. Как показали результаты исследования, 17,9% изолятов являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра

(БЛРС). При этом наибольший процент штаммов, продуцирующих БЛРС, был сконцентрирован в Азиатско-Тихоокеанском регионе — 27,7%. Амикацин и пиперациллин/тазобактам обладали эффективностью лишь в отношении бактерий, не продуцирующих БЛРС (чувствительность 90%). Ципрофлоксацин и левофлоксацин оказались неэффективными в отношении БЛРС-продуцентов, процент чувствительных штаммов составил 14,6% и 15,9% соответственно.

Антибиотикорезистентность E.coli

Мониторинг резистентности возбудителей постоянно проводится во многих странах мира, и является либо самостоятельным исследованием, либо частью более масштабных проектов, например SENTRY. Нередко эти исследования являются многоцентровыми международными, например проект ECO-SENS, который проводится на территории стран Европы и Канады [8].

β-лактамы

Около 25% уropатогенных штаммов E.coli еще в начале 90-х были резистентны к ампициллину и цефалоспорином I поколения [14]. В настоящее время этот уровень превышает 40% как в США, так и в европейских странах [7, 8]. Устойчивость E.coli, выделенной от пациентов с ИМП в России составляет от 31,6 до 51,5% в зависимости от популяции пациентов. Несколько меньше данных накоплено по резистентности возбудителей ИМП к ингибиторзащищенным аминопенициллинам, в том числе к амоксициллину/клавуланату. Однако, несмотря на относительно невысокий уровень резистентности (2,6-3,9%), в России выделяется достаточно много штаммов с промежуточной чувствительностью к этому антибиотику - 12,5-13% , в связи с этим, клиническая и микробиологическая эффективность этого антибиотика для терапии ИМП может быть недостаточно высокой. Большинство (>80%) энтерококков, выделенных от пациентов с ИМП в России чувствительны к ампициллину.

Сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол)

В последние 10-15 лет отмечается четкая тенденцию к росту резистентности уропатогенной *E. coli* к ко-тримоксазолу. Как было сказано выше, в США резистентность к этому антибиотику возросла за последние 20 лет с 7% до 18-20%. Аналогичная закономерность выявлена в Великобритании и Канаде [31, 13]. В России резистентность *E. coli*, выделенной у пациентов с ИМП, к ко-тримоксазолу колеблется от 14,5% в случаях ИМП у беременных до 35,5% при ИМП у детей. У взрослых с неосложненными ИМП этот показатель составляет 21%. Очевидно, что уровень резистентности к этому антибиотику превысил критический уровень в 10-20%, что не позволяет рассматривать этот препарат в качестве терапии выбора при ИМП.

Нефторированные хинолоны

Нефторированные хинолоны уступают по микробиологической активности и фармакокинетическим характеристикам фторхинолонам. По данным исследований, выполненных в Европе, до 17% уропатогенной *E. coli* резистентны к налидиксовой кислоте [31]. Кроме того, для поддержания адекватных концентраций в моче ранние хинолоны необходимо принимать не реже 4 раз в сутки, что резко снижает комплаентность пациентов к этим уросептикам. Учитывая угрозу роста антибиотикорезистентности в целом и к возбудителям ИМП в частности, необходимо принимать во внимание свойство ранних хинолонов индуцировать развитие резистентности не только к самим ранним хинолонам, но и к фторхинолонам.

Фторхинолоны

Резистентность к фторхинолонам существенно различается в зависимости от региона. Так, в США на протяжении последних 10 лет отмечается низкий уровень устойчивости к фторхинолонам возбудителей ИМП и медленный рост резистентности с 0,7% в 1995 до 2,5% в 2001 г. [14]. В некоторых странах Европы, таких как Испания, уровень резистентности к

фторхинолонам возбудителей внебольничных ИМП может достигать 15% . В России уровень резистентности к фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину) относительно низкий - 4,3% .Фторхинолоны сохраняют высокую активность в отношении других Гр- возбудителей ИМП.

Нитрофурантоин

Нитрофурантоин - один из самых старых антимикробных препаратов, и, тем не менее, уровень резистентности к этому антибиотику остается невысоким в течении нескольких десятилетий. В странах Европы и США устойчивость уропатогенной *E.coli* к нитрофурантоину не превышает 1-2% [7], в России резистентность к этому антибиотику составляет 1,2-4,3% в зависимости от популяции пациентов. Такое медленное развитие резистентности объясняется несколькими факторами. С одной стороны, у нитрофурантоина существует несколько механизмов действия, поэтому, для развития резистентности, у бактерии должны одновременно развиться несколько мутаций. С другой стороны, нитрофурантоин имеет ограниченное применение при ИМП в силу относительно плохой переносимости и безопасности, а также фармакокинетических особенностей - нитрофурантоин не накапливается в высоких концентрациях в паренхиме почек.

Фосфомицин

Фосфомицина трометамол - один из новых антимикробных препаратов, разработанных для терапии ИМП. Фосфомицин является антибиотиком широкого спектра действия, активным в отношении большинства аэробных грам(-) и грам(+) бактерий. В исследованиях *in vitro* показано, что при концентрации, достигаемой фосфомицином в моче, большинство возбудителей ИМП, включая ванкомицин-резистентных энтерококков, чувствительны к этому антибиотику.

В Европе, несмотря на широкое применение препарата, резистентность к нему очень низкая и колеблется от 0 до 1,5% [8]. Подобно нитрофурантоину, фосфомицин сохраняет свою активность и в случае инфекций, вызванных возбудителями, резистентными к другим

антибиотикам. Было показано, что 100% фторхинолон-резистентных уропатогенных *E. coli* чувствительны к фосфомицину [27].

По данным многоцентровых российских исследований (UTIAP, ARMID, ARIMB), не выявлено штаммов *E. coli*, резистентных к фосфомицину. Данные полученные в России вполне согласуются с данными, полученными в крупных зарубежных многоцентровых микробиологических исследованиях, таких, как ECO-SENS [8], свидетельствующие о крайне низкой (0-1%) частоте выделения устойчивых к фосфомицину штаммов. Вместе с тем чувствительность штаммов *E. coli*, колонизирующих МПО, является наименее изученной.

Превотеллы

Превотеллы названы в честь французского бактериолога Э. Прево. Род *Prevotella* включает полиморфные, неподвижные палочки, ферментирующие или частично ферментирующие углеводы. На КА образуют коричнево-чёрные колонии. *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella loescheii* и *Prevotella denticola* образуют коричневато-чёрные или коричневые, гладкие и блестящие колонии (что обусловлено наличием капсул), а не образующие капсулу *P. intermedia* - сухие колонии. Пигментообразование наблюдают не ранее 5-14 сут культивирования на агаре с кроличьей кровью. Колонии некоторых штаммов могут флюоресцировать ярко-красным цветом при проходящем УФ-облучении. Ключевые признаки превотелл- ингибирование роста жёлчными солями (20%), чувствительность к колистину, но резистентны к ванкомицину и канамицину. У человека вызывают поражения мягких тканей головы и шеи, плевропневмонии, инфекции женских половых органов (особенно часто *Prevotella bivia* и *Prevotella disiens*) и остеомиелиты. Патогенез поражений превотеллами обуславливает эндотоксин, активность которого превышает действие ЛПС бактериоидов (особенно у *Prevotella bivia*). *Prevotella melaninogenica* и *Prevotella intermedia* также выделяют фосфолипазу А, нарушающую целостность мембран эпителиальных клеток, что вызывает

их гибель. Принципы микробиологической диагностики превотелл аналогичны таковым при других анаэробных инфекциях. Лечение поражений превотеллами Превотеллы высокорезистентны к пенициллинам и цефалоспорином. Препараты выбора- метронидазол, левомецетин, имипенем и клиндамицин.

Лептотрихии

Лептотрихии (лат. *leptotrichia*) - род грамотрицательных анаэробных условно-патогенных неспорообразующих бактерий. Ранее назывались **лептотрикс** (лат. *leptothrix*). Лептотрихии имеют прямых или изогнутых тонких или толстых длинных со слабозаостренными или прямыми концами палочек размером 1–1,5 на 5–15 мкм, нередко объединяющихся в длинные нити. Лептотрихии образуют капсулы. Оптимальная температура для роста лептотрихий — от 35 до 37°C. При температуре ниже 25 С и выше 45 С лептотрихии не растут. Для роста необходимо присутствие CO₂ и анаэробные условия.

Лептотрихии в классификации бактерий

По современной классификации род лептотрихии входит в семейство *Fusobacteriaceae*, порядок *Fusobacteriales*, класс *Fusobacteria*, тип *Fusobacteria*, царство Бактерии. В состав рода лептотрихии входят виды: *leptotrichia buccalis*, *leptotrichia goodfellowii*, *leptotrichia hofstadii*, *leptotrichia shahii*, *leptotrichia trevisanii*, *leptotrichia wadei*. Из-за своей близости к бактероидам ранее род лептотрихии относился к семейству бактериоидов (*Bacteroidaceae*), однако позже был отнесен к семейству *Fusobacteriaceae*.

Лептотрихии — нормальная микрофлора человека

Лептотрихии (в основном, вид *leptotrichia buccalis*) обитают в ротовой полости и входят в состав микрофлоры, формирующей зубные бляшки. *Leptotrichia buccalis* считается врожденной микрофлорой ротовой полости. В норме у взрослого человека в полости рта в титре содержится 10²–10⁴ КОЕ/г лептотрихий. Другие виды лептотрихий: *leptotrichia goodfellowii*, *leptotrichia*

hofstadii, *leptotrichia shahii*, *leptotrichia wadeii* и иные в норме в небольшом количестве встречаются во влагалище. Лептотрихии иногда обнаруживаются также в толстой кишке здорового человека.

Лептотрихии — возбудители заболеваний

Лептотрихии, наряду с актиномицетами и фузобактериями в ассоциации со спирохетами являются основными возбудителями гнойно-воспалительных процессов тканей пародонта, в том числе и язвенно-некротических (Новикова В.П., Шабалов А.М.). Лептотрихоз ротоглотки чаще всего вызывается *leptotrichia buccalis*. Основные проявления лептотрихоза ротоглотки - появление серых пятен и (или) бело-серого налета возникающих на небных дужках, миндалинах, языке. Лептотрихии, обитающие во влагалище, могут стать причиной вагинального лептотрихоза, проявляющегося в виде серых пятен на стенках влагалища и незначительных выделений серого цвета. Считается, что предрасполагающим фактором развития вагинального лептотрихоза является использование внутриматочных спиралей. Лептотрихии часто обнаруживают при смешанных урогенитальных инфекциях - трихомониазе, хламидиозе, кандидозе и при БВ. Лептотрихоз ротоглотки и женских половых органов обычно возникает, когда входящие в состав нормальной микрофлоры лептотрихии активируются на фоне сопутствующей патологии, например при злокачественных опухолях (после местной лучевой терапии), хирургических травмах, при иммунодефиците. *Leptotrichia amnionii* является одной из причин хориамнионитов, преждевременного прерывания беременности, низкого веса плода и послеродового сепсиса особенно у женщин с низким иммунитетом. *Leptotrichia buccalis* в симбиозе с условно-патогенными спирохетами может быть причиной круговидно-эрозивного баланопостита.

Эубактерии

Эубактерии (лат. *Eubacterium*) - род грамотрицательных строго анаэробных бактерий, типичной нормальной микрофлоры кишечника человека, составляющие значительную часть от всех населяющих желудочно-кишечный тракт микроорганизмов. Не образуют спор. Форма чаще всего палочковидная. Отличаются жёсткой клеточной стенкой. Некоторые виды эубактерий могут преобразовывать холестерин в копростанол, участвовать в деконъюгации желчных кислот. Многие эубактерии метаболизируют углеводы и пептоны с накоплением масляной, уксусной, муравьиной и других органических кислот, используемых энтероцитами в обменных процессах. Большинство видов эубактерий (28 из 30) являются сахаролитическими, то есть способными ферментировать углеводы с накоплением смеси короткоцепочечных жирных кислот. Отдельные штаммы сахаролитических эубактерий также могут синтезировать витамины, в частности кобаламин, аминокислоты (аланин, валин, изолейцин), расщеплять целлюлозу, участвовать в обмене стероидных гормонов. *Эубактерии в классификации бактерий.*

По современной классификации род эубактерии входит в семейство *Eubacteriaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство Бактерии. Раньше род эубактерии относили к семейству *Propionibacteriaceae*. Основные виды роду эубактерии: *Eubacterium acidaminophilum*, *Eubacterium aggregans*, *Eubacterium albensis*, *Eubacterium barkeri*, *Eubacterium brachy*, *Eubacterium callanderi*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Eubacterium desmolans*, *Eubacterium limosum*, *Eubacterium moniliforme*, *Eubacterium multiforme*, *Eubacterium nitritogenes*, *Eubacterium oxidoreducens*, *Eubacterium pectinii*, *Eubacterium plexicaudatum*, *Eubacterium pyruvativorans*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium rangiferina*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ruminantium*, *Eubacterium saphenum*, *Eubacterium tarantellae*, *Eubacterium thermomarinus*, *Eubacterium uniforme*, *Eubacterium ventriosum*, *Eubacterium xylanophilum*, *Eubacterium hallii*.

Эубактерии — нормальная микрофлора человека

Эубактерии относятся к основной резидентной микрофлоре как тонкой, так и толстой кишки человека. Эубактерии редко встречаются у детей, находящихся на грудном вскармливании, в то же время могут выявляться у детей, находящихся на искусственном вскармливании в количестве, соответствующем норме взрослого человека. В кале здоровых людей обнаруживается следующее количество эубактерий:

- у детей первого года — 10^6 – 10^7 КОЕ/г
- у детей старше года и взрослых, включая пожилых — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г.

Эубактерии входят в состав микрофлоры влагалища у четверти всех здоровых женщин. Эубактерии *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii* (наряду с *Roseburia faecis*, *Roseburia cecicola*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*) являются основными продуцентами масляной кислоты (бутиратов) в толстой кишке. Бутираты играют важную роль в физиологии, они являются основным энергетическим материалом для коллоцитов, поддерживают кишечный гомеостаз, предотвращают развития различных заболеваний кишечника.

Эубактерии — причина заболеваний человека

Примерно половина видов эубактерий могут участвовать в развитии воспаления ротовой полости, формировании гнойных процессов в плевре и легких, инфекционного эндокардита, артрита, инфекций мочеполовой системы, сепсиса, абсцессов мозга и прямой кишки, послеоперационных осложнений.

Антибактериальные средства, активные в отношении эубактерий: кларитромицин, метронидазол, клиндамицин.

Пептострептококки

Пептострептококки (лат. *peptostreptococcus*) - род грамположительных анаэробных спорообразующих бактерий сферической или овальной формы. В процессе жизнедеятельности пептострептококки

выделяют водород, который в кишечнике превращается в перекись водорода, что способствует поддержанию кислотности на уровне 5,5 рН и ниже. Пептострептококки участвуют в протеолизе молочных белков, ферментации углеводов. Не обладают гемолитическими свойствами. *Пептострептококки в систематике бактерий.*

Род пептострептококки входит в семейство *Peptostreptococcaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство Бактерии. К роду пептострептококки относятся следующие виды: *P. anaerobius*, *P. harei*, *P. hydrogenalis*, *P. indoliticus*, *P. ivorii*, *P. lacrimalis*, *P. lactolyticus*, *P. octavius*, *P. Tetradius* другие. Включаемые ранее в род пептострептококки виды *P. asaccharolyticus*, *P. magnus*, *P. micros*, *P. prevotii*, *P. Vaginalis* согласно современным представлениям переименованы и перенесены в другие роды: *Peptoniphilius asaccharolyticus*, *Finegoldia magnus*, *Micromonas micros*, *Anaerococcus prevotii*, *Anaerococcus vaginalis*, соответственно.

Пептострептококки - нормальная микрофлора человека

Пептострептококки относятся к нормальной микрофлоре человека, обитая в ротовой полости, в кишечнике (в основном, в толстой кишке) и влагалище, дыхательных путях здоровых людей, составляя от 13 до 18 % всех встречающихся у человека грамположительных анаэробных кокков. Пептострептококки обнаруживаются в фекалиях 55,0±5,0 % здоровых лиц в количестве 10^6 – 10^7 КОЕ/г (Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.). Бондаренко В.М. и Мацулевич Т.В. (2006) приводят другие цифры: в кале здоровых людей обнаруживается следующее количество пептострептококков:

- у детей первого года — 10^6 – 10^7 КОЕ/г
- у детей старше года и взрослых, включая пожилых — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г.

По данным этих же авторов количество пептострептококков в тощей кишке в норме находится в пределах от 0 до 10^3 КОЕ/г, а в подвздошной — от 10^2 до 10^5 КОЕ/г.

Пептострептококки — возбудители заболеваний человека

Пептострептококки (*peptostreptococcus anaerobius*) выделены из абсцессов мозга, челюсти, органов таза, брюшной полости, плевральной полости, крови, суставной жидкости, одонтогенном сепсисе, инфекциях мочевыводящих путей постимплантационном эндокардите (Зубков М.Н.). При определенных условиях пептострептококки могут вызвать аппендицит. Обычно являются возбудителями смешанных инфекций, проявляясь в ассоциациях с другими микроорганизмами. Антибактериальные средства, активные в отношении пептострептококков: метронидазол, тинидазол, рифаксимин, джозамицин, азитромицин, клиндамицин.

Коринебактерии

Коринебактерии (лат. *corynebacterium*)- род грамположительных палочкообразных бактерий. Коринебактерии вида *corynebacterium diphtheriae* являются возбудителями одной из наиболее известных инфекций человека — дифтерии. Коринебактерии присутствуют в норме в толстой кишке человека (Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.). В зависимости от биологических особенностей разные виды коринебактерий способны поражать кожу и внутренние органы, особенно у пожилых людей, пациентов с иммуносупрессией или мультиорганной патологией. В случаях инфицирования венозных или брюшных катетеров, нейрохирургических шунтов наблюдается бактериемия. Многие представители коринебактерий становятся причиной эндокардитов, пневмоний, септического артрита и остеомиелита, инфекций при протезировании, заболеваний мочеполовой системы. Непатогенные виды коринебактерий используются в промышленности для производства аминокислот, нуклеотидов, ферментов, биоконверсии стероидов и производстве сыров. Одним из наиболее изученных видов коринебактерий *corynebacterium glutamicum* применяется при биосинтезе глютаминовой кислоты. Виды *Corynebacterium ammoniagenes*

и *Corynebacterium flavescens* разрешены для использования в пищевой промышленности.

Коринебактерии (corynebacterium) в систематике бактерий

По современной классификации род коринебактерии входит в семейство класс *Corynebacteriaceae*, подпорядок *Corynebacterineae*, порядок *Actinomycetales*, *Actinobacteria*, тип *Actinobacteria*, царство Бактерии. Большинство видов коринебактерий являются нелиполитическими. Нелиполитические бактерии подразделяются на ферментирующие и неферментирующие:



- Нелиполитические коринебактерии
 - Ферментирующие коринебактерии:
 - *Corynebacterium diphtheriae* group
 - *Corynebacterium xerosis*
 - *Corynebacterium striatum*
 - *Corynebacterium minutissimum*
 - *Corynebacterium amycolatum*
 - *Corynebacterium glucuronolyticum*
 - *Corynebacterium argentoratense*
 - *Corynebacterium matruchotii*
 - Неферментирующие коринебактерии:
 - *Corynebacterium afermentans* subsp. *afermentans*
 - *Corynebacterium auris*
 - *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
 - *Corynebacterium propinquum*
- Липолитические коринебактерии
 - *Corynebacterium jeikeium*
 - *Corynebacterium urealyticum*
 - *Corynebacterium afermentans* subsp. *lipophilum*

- *Corynebacterium accolens*
- *Corynebacterium macginleyi*
- *CDC coryneform groups F-1 и G*

Антибактериальные средства, активные в отношении коринебактерий: кларитромицин, азитромицин, ванкомицин и джозамицин. Коринебактерии резистентны к ципрофлоксацину.

Вейллонеллы

Вейлонеллы или **вейллонеллы** (лат. *Veillonella*)-род грамотрицательных анаэробных неспороносных кокковидных бактерий. Вейлонеллы входят в состав нормальной микрофлоры человека. Однако некоторые виды вейлонелл могут быть возбудителями раневых и гнойных инфекций.

Вейлонеллы в классификации бактерий

По современной классификации род вейлонеллы входит в семейство *Veillonellaceae*, порядок *Selenomonadales*, класс *Negativicutes*, тип *Firmicutes*, царство Бактерии. К роду вейлонеллы относятся виды: *Veillonella atypica*, *Veillonella caviae*, *Veillonella criceti*, *Veillonella denticariosi*, *Veillonella dispar*, *Veillonella magna*, *Veillonella montpellierensis*, *Veillonella parvula*, *Veillonella ratti*, *Veillonella rodentium*, *Veillonella rogosae*, *Veillonella tobetsuensis*. *Вейлонеллы — нормальная микрофлора человека.*

Вейлонеллы относятся к основным резидентным микроорганизмам тонкой кишки (Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.), а также к наиболее распространенным и физиологически значимым бактериям толстой кишки человека (Добровольский О.В., Сереброва С.Ю.). Вейлонелла часто обнаруживается в ротовой полости здоровых людей. В толстой кишке вейлонелла обнаруживается нечасто и в 1 г кала ее содержание находится в пределах от 0 до 10^8 КОЕ (Лобзин Ю.В. и др.). В норме у взрослого человека в полости рта в титре содержится 10^2 – 10^8 КОЕ/г вейлонелл. В слюне вейлонеллы (в которую они попадают главным образом со спинки языка) по

своей численности уступают только стрептококкам. Вейлонеллы в норме присутствуют в урогенитальном тракте 5–25 % женщин. Согласно современным представлениям, бактерии рода *Veillonella* относятся к основной резидентной микрофлоре желудка здорового человека, при условии отсутствия в нём *Helicobacter pylori* в доминирующем количестве (Engstrand L., 2012).

Вейлонеллы — возбудители заболеваний человека

Вейлонелла относится к так называемым кариесогенным микроорганизмам, которые избирательно накапливаются на поверхностях зубов, наиболее часто поражающихся кариесом (области фиссур и межзубные поверхности), образуя зубные бляшки. По данным Bowden вейлонеллы (в основном вид *Veillonella parvula*) составляют 6 % от всей микрофлоры зубных бляшек. Кариесогенность вейлонелл определяется выработкой им больших количеств молочной кислоты в присутствии углеводов, что приводит к повышению проницаемости эмали, кислотному растворению эмали в наименее устойчивых участках с последующим проникновением кислот в подповерхностный слой эмали и ее деминерализацией. Дальнейшее образование органических кислот на поверхности эмали усиливает процессы деминерализации, что приводит к образованию микрополостей в эмали, заполненных микроорганизмами и продуктами их метаболизма. Микрофлора зубной бляшки, в том числе вейлонелла, играет важную роль в развитии пародонтита — воспалительного процесса в тканях пародонта. С *Veillonella parvula* связывают воспаление толстой кишки. Антибактериальные средства, активные в отношении вейлонелл: метронидазол.

Микоплазмозы

Микоплазмозы - это заболевания, вызванные бактериями семейства *Mycoplasmataceae*: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (по старой классификации –

Ureaplasma urealyticum, биовар Т-960), *Ureaplasma parvum* (по старой классификации – *Ureaplasma urealyticum*, биовар Парво).

Морфология, культуральные свойства

Микоплазмы - грамотрицательные, самые мелкие бактерии с выраженным полиморфизмом (от кокковидных телец до нитей), что обусловлено отсутствием ригидной клеточной стенки (окружены трехслойной цитоплазматической мембраной), их размер варьирует в пределах 0,1-0,74 мкм. Размер генома равен 500-1000 МД, что соответствует 1/16 генома *E. coli*. Возбудители данной группы являются факультативными анаэробами, очень прихотливы к условиям культивирования, относятся к сложно культивируемым микроорганизмам. Температурный оптимум – 37°C, рН среды - 6,5-7,0. Микоплазмы являются типичными мембранными паразитами различных эпителиальных клеток. Антигенная структура их имеет видовые различия, характерны - выраженный антигенный полиморфизм и изменчивость в антигенной структуре. Факторы патогенности микоплазм - адгезины, протеазы, фосфолипазы. Уреаплазмы обладают протеазной активностью, направленной на IgA человека.

Эпидемиология

Все микоплазмы (исключение составляет *M. genitalium*) являются условно-патогенными микроорганизмами. Клинически доказана возможная патогенность для человека *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*. Наиболее распространены *Ureaplasma parvum*, далее по убывающей - *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*. Инфицирование микоплазмами не всегда приводит к развитию заболевания.

Mycoplasma pneumoniae передается преимущественно воздушно-капельным путем, вызывает пневмонии с атипичным течением, часто совместно с *Chlamydia pneumoniae*. Остальные перечисленные виды – возбудители урогенитальных микоплазмозов.

Урогенитальные микоплазмы чаще выявляются у лиц с повышенной сексуальной активностью. Распространено здоровое носительство микоплазм как у мужчин, так и у женщин (15-40%). При здоровом носительстве микоплазмы входят в состав нормальной микрофлоры влагалища в концентрации $10^3 - 10^5$ кл/мл.

Клинические проявления

M. hominis, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *U. parvum* вызывают заболевания урогенитального тракта, обладают высокой способностью к хронизации, колонизируют урогенитальный тракт взрослых и детей, у новорожденных чаще всего – носоглотку, что может приводить к развитию пневмоний.

Микоплазмы могут вызывать уретриты, простатиты, пиелонефриты, вагиниты, различные воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, внутриутробное поражение плода, невынашивание, а также восходящую, диссеминированную инфекцию с поражением суставов и другими осложнениями. Хронические воспаления мочевыводящих путей, вызванные уреаплазмами, приводят к мочекаменной болезни. Распространение инфекции в верхние отделы половой системы может приводить к нарушению фертильных функций (мужское и женское бесплодие), самопроизвольным абортam (при инфицировании в ранние сроки беременности). При внутриутробном микоплазмозе развивается генерализованный патологический процесс с поражением органов дыхания плода, печени, почек, центральной нервной системы. У мужчин генитальные микоплазмы являются причиной НГУ и их осложнений, таких, как хронический простатит.

Уникальные биологические свойства микоплазм позволяют им длительное время персистировать в организме человека (латентная форма), вызывая хронические воспалительные процессы и аутоиммунные патологические состояния. Наиболее эффективные одновременно для *M. hominis* и *Ureaplasma sp.* - доксициклин и миноциклин, в отношении *M.*

hominis наиболее активен джозамицин. Устойчивость часто встречается к эритромицину, офлоксацину и клиндамицину, а также к рокситромицину и азитромицину. Персистирующая инфекция может активироваться при снижении общего и местного иммунитета, нарушении гормонального статуса и физиологического состояния больного, при нарушении микробиоценоза во влагалище.

Применение антибиотиков при персистирующей инфекции крайне малоэффективно, т.к. внутриклеточное существование и сниженный уровень их метаболизма делают возбудителей практически недоступными для действия антибиотиков. При здоровом носительстве, также как и при персистенции, микоплазмы малодоступны для действия антибиотиков.

Единого мнения о необходимости лечения асимптоматичных пациентов нет. Этот вопрос дискутируется как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Рекомендуется приступать к лечению во время обострения инфекции.

При идентификации возбудителя *M. genitalium* дальнейшее обследование и ведение пациентов осуществляется согласно действующими «Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.10.2009 № 1020). Пациенты с установленным диагнозом БВ учитываются в согласно коду МКБ 10 «другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем (A63.8) Микоплазмоз (в соответствии с установленным этиологическим фактором *M. genitalium*)». Из лабораторных исследований проводится: исследование крови на антитела к *T. Pallidum*, ИФА-ВИЧ, ИФА-Hbs антиген, ИФА-HCV, микроскопия отделяемого МПО, бактериологическое исследование отделяемого МПО на *N. Gonorrhoeae*, исследование секрета предстательной железы у мужчин, микроскопическое, бактериологическое исследование, МАНК, РИФ, ИФА (на антигены) на ИППП (применяется

один из предложенных методов), УЗИ органов малого таза, консультация врача-акушера- гинеколога (врача-уролога), общеклинические обследования.

Основные методики:

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 раза в сутки (первый прием – 200 мг) 7-10 дней или

Азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день 5-7 дней

Альтернативные методики:

Джозамицин внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в день 7-10 дней

Или Кларитромицин внутрь 250-500 мг 2 раза в день 7-10 дней

Лечение беременных:

Основная методика:

Джозамицин внутрь по 500 мг 2 раза в день 7-10 дней

Альтернативные методики:

Эритромицин внутрь 500 мг 4 раза в день 10 дней

Или Азитромицин внутрь 1,0 г однократно, затем по 500 мг 1 раз в день 5-7 дней

Лечение детей:

Основная методика:

первая неделя жизни:

масса тела <2000 г – Эритромицин 20 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день 7 дней,

масса тела >2000 г – Эритромицин 30 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день 7 дней,

от 1 недели до 1 месяца жизни:

Эритромицин 40 мг/кг в день внутрь в равных дозах 4 раза в день 10 дней до 9 лет:

Эритромицин – внутрь 50 мг/кг в день в равных дозах 4 раза в день 10 дней

Альтернативные методики:

Кларитромицин – внутрь 7,5-10 мг/кг 2 раза в день 10 дней,

или Азитромицин – внутрь 10 мг/кг в первый день, затем – 5 мг/кг 5-7 дней

старше 9 лет (масса тела более 45 кг): дозировки и сроки лечения как у взрослых.

Консультирование пациентов с БВ

Что такое бессимптомный БВ?

Более чем в 50 % случаев, у женщин не отмечается столь специфический симптом, как выделения с неприятным запахом, а обследования на основании Амсея и определение маркеров бактериального вагиноза выявляют БВ. Такое состояние в современной медицине получило название бессимптомный БВ. Несмотря на то, что женщину ничего не беспокоит, наличие БВ у нее дает такие же осложнения как воспалительные заболевания малого таза, патологию беременности, высокую восприимчивость к половым инфекциям, ВИЧ и инфицированию ВПЧ. Поэтому во многих странах разрабатываются программы, рекомендуемые скрининг на бактериальный вагиноз молодых женщин и женщин с повышенными рисками.

Что такое рецидивирующий БВ?

В основном под рецидивом подразумевается повторение эпизода заболевания в течении 3 месяцев после курса лечения. По оценкам различных авторов частота рецидивов составляет от 15 до 30%, После повторного курса лечения, по крайней мере у 52% отмечаются повторные рецидивы в течение года.

Какие осложнения БВ?

Опасен ли для здоровья БВ? Стоит ли его вообще лечить, если все дело в уменьшении нормальной микрофлоры? Ведь часто женщину, кроме будем называть "косметических проблем" - выделений с неприятным запахом, ничего не беспокоит. Мнение врачей и ученых - БВ опасен для здоровья женщины и его нужно лечить. С чем это связано? Есть несколько моментов, которые позволяют считать бактериальный вагиноз заболеванием, требующим лечения, а не особым состоянием влагалища с измененной

микрофлорой. Во-первых, это развитие воспалительных заболеваний органов малого таза. До этого момента по отношению к транзиторной микрофлоре мы пользовались термином - условно-патогенная - т.е. условно-вредная для организм микрофлора. Под этим подразумевалось то, что эти микроорганизмы становятся патогенными (вредными) для организма только при определенных условиях. Вот как раз таким условием и является снижение кислотности влагалища и вследствие этого, усиленное размножение транзиторных микробов, приводит к формированию воспалительного процесса во влагалище - БВ и проникают в вышележащие отделы половой системы - канал шейки матки, матку, яичники, маточные трубы вызывая развитие ВЗОМТ. Во-вторых – это осложнения, возникающие на фоне беременности. Многочисленными исследованиями продемонстрирована связь между БВ и преждевременными родами, низким весом плода. В третьих, это увеличение риска трансмиссии других возбудителей ИППП. Достоверно установлено, что женщины с БВ значительно чаще инфицируются ВИЧ-инфекцией и значительно чаще инфицируют ВИЧ-инфекцией своих половых партнеров. Также установлен более высокий риск инфицирования онкогенными видами ВПЧ.

Помимо возбудителей ИППП в половых органах пациенток с БВ значительно чаще обнаруживают другие условно - и облигатно патогенные микроорганизмы:

- дрожжеподобные грибы (Candida)- частота кандидозных вагинитов у женщин с БВ значительно больше, чем у здоровых женщин;
- микроорганизмами обитающими на коже человека (занос происходит контактным путем) - стрептококки, стафилококки, пропионбактерии;
- кишечными бактериями (энтерококки, кишечная палочка) при контактном инфицировании - из-за анатомической близости влагалища и ануса или при чередующихся вагинальных и анальных контактах;

- актиномицетами (*Actinomyces israelii*).

Инфицирование транзиторной микрофлорой половых партнеров

При определенных условиях мужчины - половые партнеры женщин больных БВ могут инфицироваться от них транзиторной микрофлорой с развитием у них заболеваний.

Является ли БВ половой инфекцией?

Многолетние наблюдения и многочисленные результаты клинических и лабораторных исследований из личной практики убедительно доказывают инфицирование уретры мужчин (половых партнеров женщин больных БВ) условно-патогенной транзиторной влагалищной микрофлорой. Мужская уретра, в отличие от здорового женского влагалища, имеет более щелочную среду, что является благоприятным фактором для обитания и размножения транзиторной влагалищной микрофлоры. Однако не все мужчины подвержены заражению. Среди инфицированных можно выделить три основные группы:

- лица, перенесшие в прошлом хламидийную и (или) гонококковую инфекции
- больные хроническими воспалительными заболеваниями МПО (уретрит, цистит, ИМП, простатит)
- злоупотребляющие применением местных антисептиков (мирамистин, хлоргексидин)

Среди факторов способствующих развитию заболевания у мужчин выделены следующие: снижение содержания цинка, повреждением слизистой уретры, нарушением периферической микроциркуляции, изменение состава нормальной микрофлоры ладьевидной ямки уретры. Инфицирование уретры транзиторной микрофлорой влагалища протекает по следующим вариантам:

Носительство

Носительство транзиторной микрофлоры наиболее частый вариант, по данным разных авторов у 50-70% мужчин - половых партнеров женщин с БВ

отмечается колонизация уретры *G.vaginalis* и другими возбудителями заболевания. При этом мужчину абсолютно ничего не беспокоит и носительство выявляется только при обследовании ММАНК. Эти мужчины - переносчики транзиторной микрофлоры (у них она в большинстве случаев находится временно) и при частых случайных половых контактах они являются как бы основным резервуаром и распространителями транзиторных микроорганизмов среди женщин.

Баланопостит

Очень часто у больных бактериальным баланопоститом выявляются представители транзиторной влагалищной микрофлоры. Описаны многочисленные случаи *Gardnerella vaginalis* ассоциированного баланопостита.

Уретрит

У определенной части инфицированных мужчин транзиторная микрофлора вызывает воспалительный процесс в уретре. Симптомы - обильные серо-белые выделения с неприятным рыбным запахом и выраженной лейкоцитарной реакцией (до 15-30 лейкоцитов в поле зрения), также у этих больных при микроскопии выявляются и "ключевые клетки".

Генетические аспекты рецидивирующего БВ

Изучение нуклеотидной последовательности гена EGF-R в биологическом материале пациентов с бактериальным вагинозом

Рецептор эпидермального ростового фактора (EGF-R) – это трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 кДа. Он является продуктом одного из онкогенов семейства Erb - c-erbB-1 (HER-1), в которое также входят: c-erbB-2 (HER-2/neu), c-erbB-3 и c-erbB-4 [1, 2]. EGF-R относится к числу тирозинкиназных рецепторов, особенностью которых является трансмембранная локализация и необходимость во взаимодействии

с соответствующим полипептидным лигандом для реализации киназной активности [3].

Молекула EGF-R состоит из трех доменов: внеклеточного N-концевого гликолизированного лиганд-связывающего участка, составляющего около 50% всей молекулы (621 из 1173 аминокислотных остатков) и обеспечивающего специфичность восприятия сигнала; собственно трансмембранного участка, состоящего всего из 23 гидрофобных аминокислот, и внутриклеточного тирозинкиназного домена (542 аминокислоты), наиболее консервативного участка [4]. EGF-R связывает лиганды семейства EGF: EGF, амфирегулин, TGF- α , бетацеллюлин, эпирегулин, HB-EGF и эпиген. Связывание лиганда индуцирует гомодимеризацию EGF-R, а также гетеродимеризацию с ErbB2, ErbB3 или ErbB4, что приводит к активации киназных доменов, аутофосфорилированию тирозина и интернализации комплекса рецептор-лиганд [5].

Рецептор EGF был найден во многих тканях взрослого организма. Число рецепторов EGF варьирует в различных видах тканей. Наибольшее количество рецепторов EGF выявлено в эмбриональной ткани и пролиферирующих клетках эпителия. Передача сигнала через EGF-R регулирует несколько биологических функций, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, подвижность и апоптоз. Изменения в структуре, экспрессии и проведении сигнала через EGF-R вовлечены в процессы развития и метастазирования широкого спектра опухолей, в том числе и эпителиального происхождения [6, 7].

С целью изучения распределения полиморфных вариантов гена *c-erbB-1* в эпителиальных клетках пациентов с БВ и выявления молекулярно-генетических маркеров ассоциированных с различными вариантами течения и осложнениями данной патологии было проведено следующее исследование.

Объектами исследования являлись женщины, страдающие БВ (n=62) (диагноз БВ был поставлен пациенткам на основе критериев Амсея и подтвержден методом ПЦР), а также контрольная группа – здоровые

женщины (n=12). Предметом исследования были последовательности гена *c-erbB-1*, отвечающего за синтез EGF-R. В качестве биологического материала для молекулярно-генетического анализа использовали соскобы эпителиальных клеток из заднего и боковых сводов влагалища.

На основании данных репродуктивного анамнеза, пациенты основной группы исследования были разделены на три группы: группа 1 – пациентки с нормальной репродуктивной функцией (n=20); группа 2 – пациентки, страдающие бесплодием (n=18); группа 3 – пациентки с неопределенной фертильностью (n=24).

В группу 1 были отнесены пациентки, имеющие детей, без предшествующего анамнеза наблюдения и лечения по поводу бесплодия. В группу 2 были отнесены пациентки, состоящие на учете и проходящие обследование и лечение по поводу бесплодия. К группе 3 были отнесены пациентки, не предпринимавшие попыток завести детей и не имевшие беременностей в анамнезе. Контрольная группа 4 была сформирована из 12 здоровых женщин, обратившихся для проведения клинкомикробиологического обследования при планировании беременности.

Средний возраст обследованных пациентов основной группы исследования составил $32,46 \pm 0,50$ лет, а группы контроля – $31,67 \pm 0,65$ лет. Достоверных различий по возрасту среди обследованных групп выявлено не было ($p > 0,05$) (критерий Манна-Уитни).

Для изучения полиморфизма участка гена *c-erbB-1* у пациенток с различными вариантами течения БВ проводили определение нуклеотидной последовательности участка гена длиной 507 п.о. с применением секвенирующей ПЦР. В качестве референсного образца использовали нуклеотидную последовательность *Homo sapiens epidermal growth factor receptor (EGFR)* (BLAST: NG_007726).

ДНК из биологического материала выделяли с использованием набора реагентов «ПРОБА-НК» («ДНК-технология», РФ). Для амплификации

специфического фрагмента гена *c-erbB-1* использовали специально подобранные праймеры:

EGF-R - f- 5'- CATGGCTCTGCTTACATTATCCATC -3' (forward)

EGF-R - r- 5'- GCACACTAAAAGGCAAAGACGCAG -3' (reverse),

длина специфического фрагмента 507 п.о.

Для проведения реакции амплификации использовали Taq PCR Master Mix (QIAGEN, Германия). В пробирку объемом 0,5 мл вносили 15,0 мкл Master Mix, 1,1 мкл смеси праймеров в конечной концентрации 3,2 моль/мкл; 9,0 мкл деионизированной воды. Добавляли 1 каплю минерального масла. Под слой масла вносили 5 мкл анализируемого образца, а в пробирку отрицательного контроля 5 мкл деионизированной воды. ПЦР проводили с использованием амплификатора «Герцик» («ДНК-технология», РФ) по следующей программе: 96°C - 5 мин; 35 циклов – 96°C - 15 с, 55°C - 30 с, 72°C - 60 с.

Для оценки результатов амплификации и получения специфических фрагментов ДНК для дальнейшего анализа, ампликоны анализировали с применением метода электрофореза в 1,5% агарозном геле, содержащем 1% бромистый этидий. Участки геля содержащие специфический участок гена *c-erbB-1* длиной 507 п.о. вырезали и подвергали дальнейшей очистке с использованием набора PCR Gel Extraction kit (QIAGEN, Германия).

Полученные образцы использовали для проведения секвенирующей ПЦР с применением набора BigDye Terminator v3.1 (Applied biosystems, США). Полученные фрагменты ДНК подвергали очистке с использованием DyeEx 2.0 SpinKit (QIAGEN, Германия) и последующему электрофорезу на генетическом анализаторе ABI Prism 310 (Applied biosystems, США).

Данные о нуклеотидной последовательности образцов анализировали с использованием нуклеотид BLAST поисковой системы (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html) для идентификации принадлежности анализируемой последовательности к определенному гену.

Для обработки всех полученных в ходе проведения исследования результатов, учитывая малый объем выборки, использовали непараметрические методы статистического анализа (критерий Манна-Уитни).

Проведенный анализ полученных в ходе исследования результатов, позволил установить, что в образцах пациенток группы 1 (репродуктивная группа) в 10,0% случаев (n=2) были обнаружены полиморфные варианты участка гена c-erbB-1 – G415A. В образцах пациенток группы 2 (группа с бесплодием) были обнаружены 2 полиморфных варианта участка гена c-erbB-1: в 38,89% случаев (n=7) – G415A и в 33,33% случаев (n=6) – A503G, а в 3 образцах (16,67%) было выявлено сочетание двух полиморфизмов. В образцах пациенток группы 3 (группа с неопределенной фертильностью) также были обнаружены 2 полиморфных варианта участка гена c-erbB-1: в 12,5% случаев (n=3) – G415A и в 12,5% случаев (n=3) – A503G, и в 4,17% случаев (n=1) было выявлено сочетание двух вариантов. В образцах пациентов контрольной группы 4 полиморфные варианты гена были выявлены в 25,0% случаев (n=3): G415A – 16,67% случаев (n=2), A503G – 8,33% случаев (n=1) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты выявления полиморфных вариантов гена c-erbB-1 в группах обследованных пациентов

группа	количество пациентов с полиморфизмами % (n)			
	всего	G415A	A503G	G415A и A503G
группа 1 (n=20)	10,0 (2)	10,0 (2)	-	-
группа 2(n=18)	88,89 (16)	38,89 (7)	33,33 (6)	16,67 (3)
группа 3(n=24)	29,17 (7)	12,5 (3)	12,5 (3)	4,17 (1)
группа 4(n=12)	25,0 (3)	16,67 (2)	8,33 (1)	-

Анализ полученных результатов позволил выявить достоверное увеличение частоты обнаружения полиморфных вариантов гена c-erbB-1 в

группе пациенток с бесплодием (группа 2) в сравнении с пациентками репродуктивной группы (группа 1) ($p < 0,05$) и контрольной группы 4 ($p < 0,05$).

В ходе исследования биологического материала пациенток с диагнозом БВ, было установлено увеличение частоты обнаружения полиморфных вариантов гена *c-erbB-1* в группе пациенток с бесплодием, что можно рассматривать как подтверждение того, что носители различных вариантов гена по-разному реагируют на присутствие и размножение в урогенитальном тракте условно-патогенных микроорганизмов. Полученные данные позволяют сделать заключение, что генотип организма-хозяина обуславливает вероятность возникновения и может служить маркером для прогнозирования осложнений в ходе течения патологического процесса.

ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ СЛИЗИСТЫХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОК С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ И ИХ ПОЛОВЫХ ПАРТНЕРОВ

Изучение видового состава слизистой урогенитального тракта пациенток с БВ и их половых партнеров, с применением метода ММАНК, безусловно, является полезным для отработки тактики ведения рецидивов БВ.

Объектами исследования являлись женщины, страдающие бактериальным вагинозом (БВ) ($n=62$) (диагноз БВ был поставлен пациенткам на основе критериев Амсея); мужчины – половые партнеры пациенток, страдающих БВ ($n=62$); контрольная группа – здоровых женщин ($n=12$); контрольная группа здоровых мужчин ($n=12$).

Все пациенты были обследованы клинически, методом микроскопии отделяемого мочеполовых органов нативных и окрашенных 1% метиленовой синью мазков, а также на наличие инфекций, передаваемых половым путем, и возбудителей бактериального вагиноза методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для изучения микробиологического статуса урогенитального тракта пациентов использовали тест-системы «Фемофлор 16», «Фемофлор 8» («ДНК-технология», РФ).

Для обработки всех полученных в ходе проведения исследования результатов использовали непараметрические методы статистического анализа, учитывая малый объем выборки. Для количественных показателей вычисляли медиану (Me) и 25/75 процентиля.

В качестве биологического материала для молекулярно-генетического анализа использовали: у женщин – отделяемое заднего и боковых сводов влагалища, у мужчин – соскобы передней трети уретры.

С целью изучения взаимосвязи характера микробиоценоза МПО и репродуктивной функции пациентов, на основании данных репродуктивного анамнеза, были сформированы следующие группы: группа 1 – пациенты с нормальной репродуктивной функцией (n=20); группа 2 – пациенты, страдающие бесплодием (n=18); группа 3 – пациенты с неопределенной фертильностью (n=24), контрольная группа 4 – практически здоровые женщины (n=12), контрольная группа 5 – практически здоровые мужчины (n=12).

В группу 1 были отнесены пары, имеющие детей, без предшествующего анамнеза наблюдения и лечения по поводу бесплодия. В группу 2 были отнесены пациенты, состоящие на учете и проходящие обследование и лечение по поводу бесплодия в соответствии с определением ВОЗ: «Бесплодие — это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года». К группе 3 были отнесены пары пациентов не предпринимавшие попыток завести детей и не имевшие беременностей в анамнезе. Контрольные группы 4 и 5 были сформированы из 12 пар здоровых половых партнеров, обратившихся для проведения клинко-микробиологического обследования при планировании беременности.

Средний возраст обследованных пациентов основной группы составил $32,46 \pm 0,50$ лет, а группы контроля – $31,67 \pm 0,65$ лет. Достоверных различий по возрасту среди обследованных групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ данных показателей микробиоценоза слизистых оболочек МПО у пациенток с БВ в сравнении с контрольной группой с применением теста Манна-Уитни позволил выявить статически достоверное увеличение количества *Enterobacterium spp.* ($p=0,000$), *Streptococcus spp.* ($p=0,007$), *Staphylococcus spp.* ($p=0,000$), *G.vaginalis/Prevotella bivia/Porphyramonas spp.* (*G.v/P.b./P.spp.*) ($p=0,000$), *Eubacterium spp.* ($p=0,000$), *Atopobium vaginae* (*A.vaginae*) ($p=0,006$), ($p=0,022$), *Ur. (parvum/urealyticum)* ($p=0,003$), *Candida spp.* ($p=0,000$) у пациенток с БВ. При этом показатели объемов общей бактериальной массы (ОБМ) не имели достоверных отличий ($p=0,107$) (таблица 1). Количество *Lactobacillus spp.* и *M.hominis/M.genitalium* также не имели статистически достоверных отличий в группе пациенток с БВ и контрольной группе ($p=0,142$ и $p=0,152$ соответственно) (рис. 1, 2).

Таблица 2 — Значения отдельных показателей микробиоценоза у пациенток групп исследования с БВ и контрольной группы 4

Показатели	Количество микроорганизмов 10^n (Me, (25/75))	
	группы исследования (n=62)	контрольная группа 4 (n=12)
ОБМ	9,9 (8,8/10,7)	8,9 (8,33/9,95)
<i>Lactobacillus spp.</i>	9,3 (8,1/10,65)	10,7 (8,83/11,03)
<i>Enterobacterium spp.</i>	5,3 (4,9/5,95)*	1,1 (0,0/2,18)
<i>Streptococcus spp.</i>	3,7 (0,9/4,9)*	1,25 (0,0/2,33)
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,4 (5,2/5,75)*	1,4 (0,0/2,4)
<i>G.v/P.b./P.spp.</i>	6,1 (4,65/7,75)*	1,15 (1,08/1,63)
<i>Eubacterium spp.</i>	5,5 (3,7/6,7)*	1,3 (1,08/2,03)
<i>A.vaginae</i>	2,7 (0,0/5,1)*	0 (0,0/0,0)
<i>M.hominis/ M.genitalium</i>	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
<i>Ur. (parvum+ urealyticum)</i>	2,4 (0,0/5,5)*	0 (0,0/0,0)
<i>Candida spp.</i>	4,4 (3,65/5,35)*	1,3 (0,75/1,85)

Примечание: * — $p<0,05$

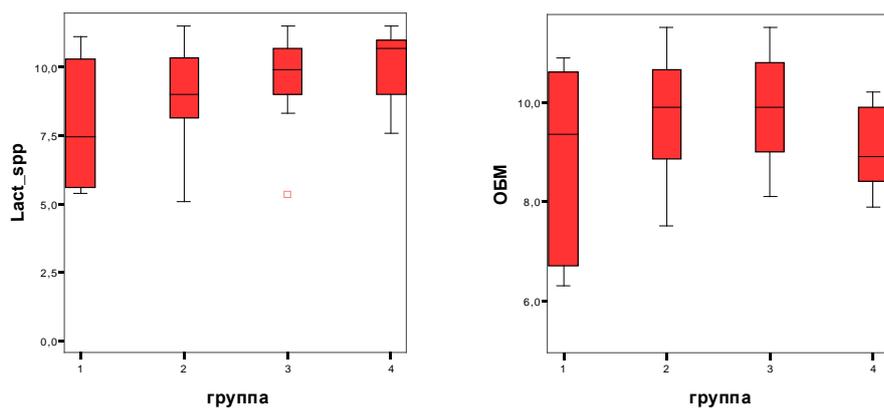


Рисунок 1 – Распределение количественных показателей *Lactobacillus* spp. и ОБМ в обследованных группах ($p>0,05$).

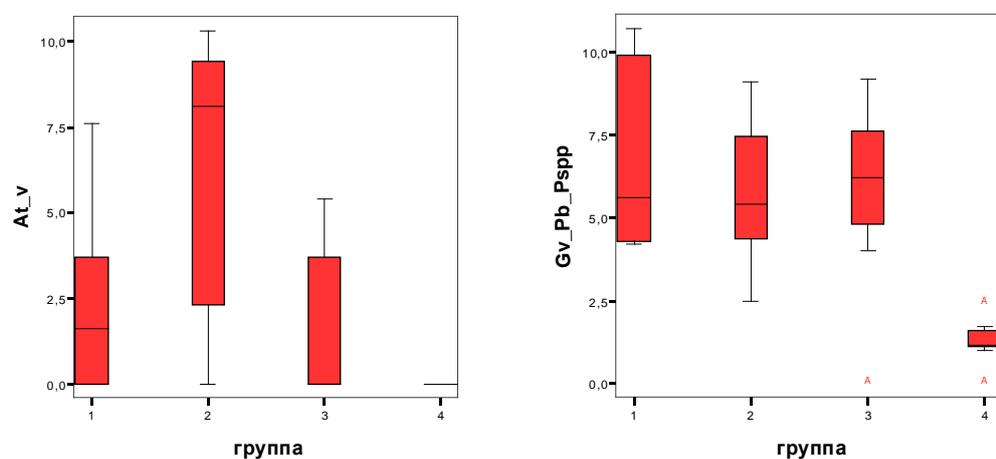


Рисунок 2 – Распределение количественных показателей *A.vaginae* и *G.v/P.b./P.spp.* в обследованных группах ($p<0,05$).

Для статистического анализа результатов применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса, который позволяет сравнивать одновременно более двух независимых выборок по уровню выраженности переменной и обладает наибольшей чувствительностью к различиям. Результаты анализа позволяют сделать заключение о наличии статистически достоверных отличий в группах обследованных пациенток по количеству таких микроорганизмов как *Enterobacterium* spp. ($p=0,000$), *Streptococcus* spp. ($p=0,010$), *Staphylococcus* spp. ($p=0,000$), *G.v/P.b./P.spp.* ($p=0,000$), *Eubacterium* spp. ($p=0,000$), *A.vaginae* ($p=0,002$), *M.hominis/M.genitalium* ($p=0,022$), *Ur. (parvum/urealyticum)* ($p=0,010$), *Candida* spp. ($p=0,000$). При этом достоверных

отличий по показателям ОБМ ($p=0,251$) и количеству *Lactobacillus* spp. ($p=0,235$) не было выявлено. Результаты по определению количества микроорганизмов в биологическом материале пациенток всех обследованных групп (Me, (25/75)) представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристика видового состава микрофлоры слизистых МПО по результатам МАНК у обследованных групп пациенток

Показатели	Количество микроорганизмов 10^n (Me, (25/75))			
	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=18)	Группа 3 (n=24)	Контр. группа 4 (n=12)
ОБМ	9,35 (6,6/10,68)	9,9 (8,7/11,2)	9,9 (8,95/10,9)	8,9 (8,33/9,95)
<i>Lactobacillus</i> spp.	7,45 (5,55/10,5)	9,0 (7,9/11,2)	9,9 (8,95/10,75)	10,7 (8,83/11,03)
<i>Enterobacterium</i> spp.	5,53 (4,75/6,43)	4,9 (4,7/7,3)	5,4 (5,0/5,85)	1,1 (0/2,18)
<i>Streptococcus</i> spp.	1,8 (0,0/3,93)	3,7 (1,8/4,8)	4,1 (3,2/6,35)	1,25 (0/2,33)
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,35 (5,2/5,8)	5,3 (5,2/5,5)	5,4 (5,0/5,9)	1,4 (0/2,4)
<i>G.v/P.b./P.spp.</i>	5,6 (4,28/10,1)	5,4 (3,7/7,5)	6,2 (4,75/7,75)	1,15 (1,08/1,63)
<i>Eubacterium</i> spp.	5,15 (3,15/8,1)	4,5 (3,7/6,9)	5,8 (4,25/6,4)	1,3 (1,08/2,03)
<i>A.vaginae</i>	0 (0/4,6)	8,1 (0/9,7)	0 (0/3,9)	0 (0/0)
<i>M.hominis/</i> <i>M.genitalium</i>	1,85 (0,0/5,33)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
Ur. (parvum+ urealyticum)	1,05 (0,0/3,53)	4,5 (0,0/5,9)	2,1 (0/5,15)	0 (0/0)
<i>Candida</i> spp.	5,0 (3,73/6,43)	4,4 (3,6/4,8)	4,4 (3,75/5,35)	1,3 (0,75/1,88)

При попарном сравнении результатов разных групп с использованием критерия Манна-Уитни статически достоверные отличия были выявлены для групп 2 и 3 по количеству *A.vaginae*, средние ранги данного показателя для этих групп составили 19,55 и 11,24 соответственно ($p=0,006$). При сравнении данного показателя в группах 1 и 2 средние ранги составили 6,08 и 10,59 соответственно при уровне значимости $p=0,072$, что не позволяет говорить о

статически достоверных отличиях показателя в данных группах, однако можно проследить тенденцию к тому, что в группе 2 – пациенток с бесплодием – количество *A.vaginae* выше, чем в группах 1 – пациентки репродуктивной группы – ($p=0,072$) и 3 – пациентки неопределенной фертильностью ($p=0,006$). Исходя из анализа полученных данных, можно сделать заключение, что присутствие *A.vaginae* может служить прогностическим маркером проявления нарушений репродуктивной функции у пациенток с БВ.

Для групп 1 и 3 статически достоверные отличия были выявлены по количеству *M.hominis/M.genitalium* ($p=0,02$), средние ранги данного показателя для этих групп составили 15,67 и 10,71.

При сравнении результатов группы 1 с результатами контрольной группы 4 статически достоверные отличия были выявлены по всем показателям кроме ОБМ ($p=0,828$), *Lactobacillus spp.* ($p=0,073$) и *Streptococcus spp.* ($p=0,616$). Однако, можно отметить, что значения рангов для количества *Lactobacillus spp.* составили 5,75 для группы 1 и 10,15 для группы 4 при уровне значимости $p=0,073$, что указывает на снижение количества *Lactobacillus spp.* у пациенток группы 1.

Статистически достоверные отличия были найдены при сравнении результатов пациенток групп 2 и 3 с результатами пациенток контрольной группы 4 для всех показателей кроме *Lactobacillus spp.* ($p=0,359$ и $p=0,379$ соответственно) и *M.hominis/M.genitalium* ($p=0,167$ и $p=0,443$ соответственно). По показателю ОБМ для групп 2 и 4 различия были статически не достоверны ($p=0,216$), а для групп 3 и 4 по данному показателю значения рангов составили 16,44 и 9,85 соответственно с уровнем значимости $p=0,037$, что подтверждает значительное увеличение количества микроорганизмов в урогенитальном тракте пациентов группы 3.

Анализ показателей микробиоценоза слизистых оболочек у мужчин в зависимости от их репродуктивного статуса позволил выявить статически достоверное увеличение количества микроорганизмов *Enterobacterium spp.*

($p=0,000$), *Streptococcus* spp. ($p=0,03$), *G.v/P.b./P.spp.* ($p=0,000$), *Eubacterium* spp. ($p=0,000$), *A.vaginae* ($p=0,001$), *M.hominis/M.genitalium* ($p=0,042$), *Ur. (parvum/urealyticum)* ($p=0,002$), *Candida* spp. ($p=0,000$), и только для *Staphylococcus* spp. увеличение количества имело уровень значимости $p=0,057$. Для показателя ОБМ в основной группе пациентов и группе контроля 5 средние ранги были 23,4 и 8,59 соответственно с уровнем значимости $p=0,000$, что позволяет сделать заключение о значительном увеличении обсемененности слизистой уrogenитального тракта у пациентов основной группы (таблица 4).

Таблица 4 — Значения отдельных показателей микробиоценоза у пациентов-мужчин основной и контрольной групп

Показатели	Количество микроорганизмов 10^n (Me, (25/75))	
	группы исследования (n=62)	контрольная группа 5 (n=12)
ОБМ	7,35 (6,2/8,7)*	5,1 (4,2/5,9)
<i>Lactobacillus</i> spp.	0,25 (0,0/1,63)*	5,5 (4,7/6,1)
<i>Enterobacterium</i> spp.	5,5 (4,85/6,0)*	3,7 (2,6/3,9)
<i>Streptococcus</i> spp.	2,05 (1,23/2,68)*	1,2 (0,0/1,9)
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,15 (1,0/2,68)	1,2 (0,0/2,0)
<i>G.v/P.b./P.spp.</i>	6,05 (4,45/6,75)*	0 (0,0/1,3)
<i>Eubacterium</i> spp.	4,65 (3,4/5,3)*	1,8 (1,1/2,4)
<i>A.vaginae</i>	2,25 (0,0/3,53)*	0 (0,0/0,0)
<i>M.hominis/ M.genitalium</i>	0 (0,0/1,75)*	0 (0,0/0,0)
<i>Ur. (parvum+ urealyticum)</i>	1,6 (0,0/3,2)*	0 (0,0/0,0)
<i>Candida</i> spp.	4,4 (2,6/4,93)*	1,0 (0,0/1,6)

Примечание: * — $p<0,05$

Анализ количества *Lactobacillus* spp. позволил выявить статистически достоверное снижение концентрации данных микроорганизмов у пациентов основной группы с уровнем значимости $p=0,000$.

При сравнении результатов полученных во всех обследованных группах пациентов с применением Н-критерия Краскала-Уоллеса, статистически достоверное увеличение показателей было выявлено по количеству всех микроорганизмов ($p < 0,05$) за исключением *Staphylococcus* spp. ($p = 0,288$), а также для *Lactobacillus* spp., для которых было выявлено статистически достоверное снижение их количества ($p = 0,000$). Все результаты по определению количества микроорганизмов в биологическом материале пациентов-мужчин обследованных групп (Me, (25/75)) представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Характеристика видового состава микрофлоры слизистых МПО по результатам МАНК у обследованных групп пациентов-мужчин

Показатели	Количество микроорганизмов 10^n (Me, (25/75))			
	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=18)	Группа 3 (n=24)	Контр. группа 5 (n=12)
ОБМ	6,3 (4,88/7,08)	8,35 (6,8/9,33)	7,75 (6,33/9,03)	5,1 (4,2/5,9)
<i>Lactobacillus</i> spp.	0 (0,0/0,65)	1,1 (0,0/3,43)	0,3 (0,0/2,93)	5,5 (4,7/6,1)
<i>Enterobacterium</i> spp.	5,55 (4,7/6,05)	5,85 (4,68/6,3)	5,35 (4,7/5,6)	3,7 (2,6/3,9)
<i>Streptococcus</i> spp.	1,15 (0,0/1,85)	2,57 (2,08/3,55)	1,8 (0,75/2,45)	1,2 (0,0/1,9)
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,1 (0,75/2,73)	2,3 (1,05/2,83)	2,05 (0,28/3,2)	1,2 (0,0/2,0)
<i>G.v/P.b./P.spp.</i>	5,7 (3,95/7,28)	6,15 (4,63/6,9)	5,9 (4,23/6,38)	0 (0,0/1,3)
<i>Eubacterium</i> spp.	3,3 (2,08/4,2)	4,9 (3,63/6,25)	5,1 (4,0/5,48)	1,8 (1,1/2,4)
<i>A.vaginae</i>	2,8 (0,75/3,93)	3,25 (2,28/4,78)	0 (0,0/0,28)	0 (0,0/0,0)
<i>M.hominis/ M.genitalium</i>	0,8 (0,0/3,0)	0 (0,0/2,88)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Ur. (parvum+ urealyticum)	1,05 (0,0/4,5)	1,25 (0,0/2,6)	0 (0,0/3,3)	0 (0,0/0,0)
<i>Candida</i> spp.	4,65 (2,48/2,03)	4,55 (3,73/5,1)	3,5 (2,13/4,93)	1,0 (0,0/1,6)

При попарном сравнении результатов разных групп с использованием критерия Манна-Уитни статически достоверные отличия были выявлены по показателю ОБМ для групп 1 и 2, средние ранги по данному показателю составили 5,0 для репродуктивной группы (группа 1) и 10,6 для группы с бесплодием (группа 2) ($p=0,023$), а также для групп 1 и 3 средние ранги по данному показателю составили 5,42 для группы 1 и 10,35 для группы с неопределенной фертильностью (группа 3) ($p=0,044$). Таким образом, можно сделать вывод, что среди пациентов репродуктивной группы показатели общей бактериальной массы были статистически достоверно ниже, чем у пациентов из групп с бесплодием и неопределенной фертильностью.

Достоверные отличия по количественному содержанию *Streptococcus spp.* были выявлены в группах 1 и 2 ($p=0,009$), средние ранги значений данного показателя составили 4,5 для группы 1 и 10,9 для группы 2, а также для групп 2 и 3 ($p=0,049$), средние ранги – 13,1 и 7,9 соответственно. Эти данные позволяют говорить о статистически достоверном увеличении количества *Streptococcus spp.* у пациентов с бесплодием.

Анализ данных по количеству *Eubacterium spp.* позволил установить статистически достоверное увеличение данного показателя у пациентов групп 2 и 3 в сравнении с группой 1. Так при сравнении результатов групп 1 и 2 средние ранги составили 4,92 и 10,65 соответственно, при уровне значимости $p=0,02$, а при сравнении данных групп 1 и 3 средние ранги составили 5,33 и 10,4 соответственно, при уровне значимости $p=0,039$. Исходя из результатов анализа, можно заключить, что количество *Eubacterium spp.* было статистически достоверно ниже в группе пациентов из репродуктивной группы (группа 1) в сравнении с аналогичными показателями пациентов групп 2 и 3. Исходя из чего, можно предложить рассматривать количество *Eubacterium spp.* в качестве маркера для оценки степени нарушения репродуктивной функции у мужчин.

Попарное сравнение показателей каждой из трех групп с показателями контрольной группы 5, позволило выявить статистически достоверное

увеличение показателей ОБМ в группах 2 и 3 ($p=0,000$ и $p=0,001$ соответственно), снижение количества *Lactobacillus* spp. во всех трех группах ($p=0,001$ для групп 1 и 3, $p=0,000$ для группы 2). Статистически достоверное увеличение количества таких микроорганизмов как *Enterobacterium* spp., *G.v/P.b./P.spp.*, *Eubacterium* spp., *Ur. (parvum/urealyticum)*, *Candida* spp. было зарегистрировано для всех трех групп ($p<0,05$). Для групп 1 и 2 было также выявлено статистически достоверное увеличение количества *A.vaginae* и *M.hominis/M.genitalium* ($p<0,05$), а увеличение количества *Streptococcus* spp. было отмечено только для пациентов группы 2 ($p=0,049$).

После анализа результатов МАНК, для всех пациентов было сделано микробиологическое заключение (таблица 6). Варианты микробиологического заключения были основаны на оценке соотношения количественных показателей уровней *Lactobacillus* spp. и условно-патогенных микроорганизмов у женщин, а для мужчин в зависимости от количества выявленных условно-патогенных микроорганизмов.

У пациентов контрольных групп 4 и 5 для 100% пациентов (женщины $n=12$, мужчины $n=12$) было выдано заключение «нормоценоз». В группе 1 только для 1 пары пациентов (1 женщина (5,0%) и 1 мужчина (5,0%)) было выдано заключение «нормоценоз», для 70,0% женщин ($n=14$) и 40,0% мужчин ($n=8$) было выдано заключение «мезоценоз», а для 25,0% женщин ($n=5$) и 55,0% мужчин ($n=11$) – «дисбиоз». В группе 2 для 1 мужчины (5,6%) было выдано заключение «нормоценоз», для 44,4% женщин ($n=8$) и 38,9% мужчин ($n=7$) было выдано заключение «мезоценоз», а для 55,6% женщин ($n=10$) и 55,6% мужчин ($n=10$) – «дисбиоз». В группе 3 для 3 мужчин (12,5%) было выдано заключение «нормоценоз», для 29,2% женщин ($n=7$) и 37,5% мужчин ($n=9$) было выдано заключение «мезоценоз», а для 70,8% женщин ($n=17$) и 50,0% мужчин ($n=12$) – «дисбиоз».

Таблица 6 — Анализ вариантов микробиологического заключения на основе МАНК

Вариант микробиологического заключения	пол	Клинические группы							
		1 группа (n=20)		2 группа (n=18)		3 группа (n=24)		контрольн. группы 4 и 5 (n=12)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Нормоценоз	ж	1	5,0	0	0,0	0	0,0	12	100
	м	1	5,0	1	5,6	3	12,5	12	100
Мезоценоз	ж	14	70,0	8	44,4	7	29,2	0	0,0
	м	8	40,0	7	38,9	9	37,5	0	0,0
Дисбиоз	ж	5	25,0	10	55,6	17	70,8	0	0,0
	м	11	55,0	10	55,6	12	50,0	0	0,0

Проведенное лабораторное обследование 62 пар пациентов позволило установить микробиологическую неоднородность структуры БВ с преобладанием различных анаэробных микроорганизмов как у женщин, так и у мужчин (*G. vaginalis*, *A.vaginae*). Анализ общих показателей микробиоценоза слизистых оболочек МПО у пациенток с БВ в сравнении с контрольной группой, а также сделанное на основании полученных данных микробиологическое заключение, позволили установить изменения в количественных показателях патогенной флоры МПО, со смещением ценоза МПО в сторону дезоценоза и дисбиоза, на фоне незначительных колебаний в количественном содержании *Lactobacillus spp.*, что можно рассматривать, как признак атипичного течения БВ. Дальнейший анализ полученных данных, позволит оценить диапазон колебаний количественных показателей внутри уже выделенных групп, при различных вариантах течения БВ.

Антибактериальная терапия

Осуществляется врачом на основании анализа результатов ММАНК. Состоит из комбинации препаратов, обладающих противонаэробной

активностью (метронидазол, орнидазол, клиндамицин местно) и антибактериального агента в соответствии с установленным ведущим патогенетическим агентом. Длительность антибактериальной терапии составляет 5-7 дней при лечении неосложненных форм БВ, достигает 10 дней при лечении ВЗОМТ. Применяются АБ макролидного ряда, фторированные хинолоны, цефалоспорины.

Фторированные хинолоны

Все фторированные и нефторированные хинолоны характеризуются принципиально общим механизмом действия. Их мишенью являются бактериальные топоизомеразы (топоизомераза IV и ДНК-гираза), ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы бактериальной ДНК на различных этапах ее репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. Так, ДНК-гираза состоит из двух субъединиц *gyrA* и двух субъединиц *gyrB* (гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (гены *parC* и *parE*). Основная функция ДНК-гиразы заключается в поддержании отрицательной суперспирализации бактериальной хромосомы. Топоизомераза IV осуществляет разделение родительской хромосомы на две дочерние после завершения процесса репликации. Хинолоны, обладая низкой аффинностью к свободным молекулам топоизомераз или ДНК, проявляют высокое сродство к комплексу ДНК-фермент. Участок связывания хинолонов с комплексом ДНК-фермент получил название «хинолоновый карман». В формировании «хинолонового кармана» принимают участие все субъединицы фермента и молекула ДНК. Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. С механизмом действия хинолонов связан основной механизм устойчивости к этим препаратам, проявляющийся в снижении их аффинности к комплексу ДНК-фермент. Снижение аффинности происходит в результате спонтанных

мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в участках полипептидных цепей ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, входящих в состав «хинолонового кармана».

Гр- бактерии. У грамотрицательных бактерий все хинолоны, доступные в медицинской практике, проявляют наибольшее сродство к ДНК-гиразе. Первые хинолоны – налидиксовая кислота и циноксацин проявляют активность в отношении некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего кишечной палочки, протей, клебсиелл. Пефлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин офлоксацин и левофлоксацин, а также спарфлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин и моксифлоксацин характеризуются сходной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов. К препаратам высокочувствительны все представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, *Legionella spp.*, *Neisseria spp.* (МПК колеблется в пределах 0,03-0,5 мкг/мл). Менее чувствительны псевдомонады и другие неферментирующие микроорганизмы (МПК в пределах 2,0-8,0 мкг/мл).

Гр+ бактерии. В отличие от грамотрицательных бактерий, грамположительные существенно различаются по уровню чувствительности к отдельным фторхинолонам. Эти различия определяются особенностями взаимодействия фторхинолонов и топоизомераз грамположительных бактерий. Так в отношении стафилококков их МПК колеблется в пределах 0,5-1,0 мкг/мл, а в отношении стрептококков (прежде всего пневмококков) и энтерококков в пределах 1,0-2,0 мкг/мл. Более новые фторхинолоны, начиная со спар-флоксацина, проявляют высокую активность в отношении ДНК-гиразы Гр+ бактерий и, как следствие, высокую антибактериальную активность в отношении этих микроорганизмов. Важным свойством моксифлоксацина является высокая активность в отношении атипичных патогенов (хламидий и микоплазм), а также появление активности в отношении анаэробов.

Таблица 7 Классификация хинолонов.

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Налидиксовая кислота Пипемидовая кислота Оксолиновая кислота	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин

Хинолоны активны преимущественно в отношении грамотрицательной флоры, применение налидиксовой кислоты ограничивается неосложненными инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей и кишечными инфекциями (особенно шигеллез у детей).

Ципрофлоксацин действует на грамотрицательные и некоторые грамположительные микроорганизмы. Важное значение имеет активность в отношении кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, нейссерии, *P.aeruginosa* и др. Среди грамположительной флоры наиболее чувствительны стафилококки (кроме MRSA). Активен в отношении легионелл и *M. tuberculosis*, умеренно активен в отношении пневмококков, энтерококков, хламидий. Большинство анаэробов устойчиво. Хорошо распределяется в организме, создает высокие внутриклеточные концентрации, выделяется преимущественно с мочой, $t_{1/2} = 3-4$ ч. Офлоксацин уступает ципрофлоксацину по активности в отношении синегнойной палочки, но более активен в отношении пневмококков и хламидий. Обладает почти 100% биодоступностью при приеме внутрь. Пефлоксацин несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину по антибактериальной активности, лучше проникает через ГЭБ. Показания к применению: как у ципрофлоксацина (кроме туберкулеза), можно использовать при менингите. Норфлоксацин превосходит по активности налидиксовую кислоту, но уступает ципрофлоксацину. Применение ограничено инфекциями мочевыводящих путей, кишечными инфекциями и простатитом. Ломефлоксацин имеет длительный $t_{1/2}$ (95—100 ч), не взаимодействует с метилксантинами и непрямые антикоагулянтами, относительно часто вызывает

фотосенсибилизацию. Применяют в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Левифлоксацин («респираторный» хинолон) и моксифлоксацин превосходят другие хинолоны по активности в отношении пневмококка (включая пенициллинорезистентные штаммы) и внутриклеточных патогенов (микоплазмы, хламидии). Моксифлоксацин активен в отношении неспорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis*, уступает ципрофлоксацину по активности в отношении синегнойной палочки. Не обладает фототоксичностью, меньше других хинолонов влияет на длительность интервала Q—T.

Противопоказания - гиперчувствительность и беременность. Нефторированные хинолоны также противопоказаны при тяжелых нарушениях функции печени и/или почек, тяжелом церебральном атеросклерозе; фторхинолоны — в период кормления грудью, детям до 18 лет (кроме угрожающих жизни инфекций при отсутствии альтернативы).

Предостережения. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; заболевания, сопровождающиеся удлинением интервала Q—T; одновременный прием ЛС, потенциально замедляющих сердечную проводимость (антиаритмические препараты классов Ia, II и III, ТЦА; нейролептики и др.). Прием ГК (риск разрывов сухожилий, особенно у пожилых); чрезмерная инсоляция. При длительности лечения более 2 нед необходимо контролировать анализы крови, функции почек и печени.

Методики применения

Офлоксацин - 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно капельно 7-10 дней.

Пефлоксацин - 400 мг внутрь 1-2 раза в сутки 7-10 дней, или по 5 мл, что эквивалентно 400 мг введено капельно 1-2 раза в сутки 5-7- дней.

Ломефлоксацин —400мг внутрь 1 раз в сутки 7-10 дней.

Лефлорксацин- таблетки по 250 и 500 мг 1-2 раза в сутки 7-10 дней, раствор 0,5%-100 мл, что эквивалентно 500 мг лефлорксацина 1 раз в сутки внутривенно капельно 5-7 дней.

Моксифлорксацин- таблетки по 400 мг внутрь 1 раз в сутки 5-7 дней.

Цефалоспорины

Цефалоспорины относятся к β -лактамам. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АМП. Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами определяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий. В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Таблица 8. Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<i>Парентеральные</i>			
Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
		Цефтриаксон	

		Цефтазидим	
		Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
<i>Пероральные</i>			
Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефтибутен	

Чаще других при лечении рецидивов БВ используются цефалоспорины 3 поколения.

Цефалоспорины III поколения

Базовыми АМП этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus spp.*, при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Эта же закономерность характерна и для зеленящих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени - в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C.jejkeium*), как правило чувствительны.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E.coli* и *Klebsiella spp.* чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobac spp.*, *C.freundii*, *Serratia spp.*, *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса С.

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса C. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности: высокую активность в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов; активность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*; более высокую устойчивость к гидролизу БЛРС (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

Единственным представителем этой группы β -лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы широкого и расширенного спектров.

Таблица 9 Препараты группы цефалоспоринов. Основные характеристики и особенности применения внутрь

МНН	Лекформа ЛС	Режим дозирования	Разовые дозы	Особенности ЛС
Цефиксим	Капс. 0,1 г; 0,2 г; 0,4 г	3-4	Взрослые: 0,4 г/сут в 1-2 приема	Цефалоспорин III поколения. Расширенный спектр активности в отношении грамотрицательных бактерий. Показания: инфекции ДП и МВП. Может использоваться для ступенчатой терапии после парентеральных цефалоспоринов III поколения

Таблица 10. Препараты группы цефалоспоринов. Основные характеристики и особенности парентерального применения

МНН	Лекформа ЛС	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
Цефотаксим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	1	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 3,0- 8,0 г/сут в 3- 4 введения;	Базовый цефалоспорин III поколения. Высокая активность в отношении стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов. Показания: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции, менингит, острая гонорея

Цефтриаксон	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	6- 8,5	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 1,0-2,0 г/сут в одно введение;	Базовый цефалоспориин III поколения. <i>Отличия от цефотаксима:</i> - длительный T _{1/2} ; - экскреция с мочой и с желчью; - может вызывать псевдохолелитиаз
Цефтазидим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	1,5- 2	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 3,0-6,0 г/сут в 2-3 введения	Цефалоспориин III поколения, активный в отношении синегнойной палочки. Менее активен в отношении стрептококков. Показания: инфекции при выявлении или высокой вероятности <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов; инфекции на фоне нейтропении
Цефоперазон	Пор. д/ин. 1,0 г; 2,0 г во флак.	1,5- 2,5	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 4- 12 г/сут в 2 введения	Цефалоспориин III поколения активный в отношении синегнойной палочки. <i>Отличия от цефтазидима:</i> - менее активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> ; - выводится не только с мочой, но и с желчью; - хуже проникает через ГЭБ; - может вызывать гипопротромбинемию и дисульфирамоподобную реакцию

Цефепим	Пор. д/ин . 0,5 г ; 1,0 г ; 2,0 г во фла к.	2	<i>В/в и в/м</i> Взрослы е: 2,0- 4,0 г/сут в 2 введен ия	Цефалоспорин IV поколения. Высокая активность в отношении энтеробактерий, <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов. Активность в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов. Более высокая устойчивость к БЛРС. Показания: тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении
Цефоперазон/ сульбактам	Пор. д/ин . 2,0 г во фла к.	1,5- 2,5/1	<i>В/в и в/м</i> Взрослы е: 4,0-8,0 г/сут в 2 введен ия	Ингибиторозащищенный цефалоспорин. Соотношение компонентов 1:1. Высокая активность в отношении <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>B.fragilis</i> . Показания: тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний

Макролиды

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и

внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

Таблица 11. Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азакиды)	16-членные
<i>Природные</i>		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно. Макролиды проявляют ПАЭ в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но при этом 16-членные макролиды в некоторых случаях могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам. Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии,

моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, анаэробы (исключая *B.fragilis*).

Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H.influenzae*, а кларитромицин – против *H.pylori* и атипичных микобактерий (*M.avium* и др.). Действие кларитромицина на *H.influenzae* и ряд других возбудителей усиливает его активный метаболит - 14-гидроксикларитромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T.gondii*, *Cryptosporidium* spp.).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. И *Acinetobacter* spp. обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Таблица 12. Препараты группы макролидов. Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекформ а ЛС	Режим дозирования	Особенности ЛС
Эритромицин	Табл. 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г и 0,5 г	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 6 ч; при стрептококковом гонзиллофарингите - 0,25 г каждые 8-12 ч; для профилактики ревматизма - 0,25 г каждые 12 ч <i>В/в</i> Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч	Пища значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь. Частое развитие НР со стороны ЖКТ. Клинически значимое взаимодействие с другими ЛС (теофиллин, карбамазепин, терфенадин, цизаприд, дизопирамид, циклоспорин и др.). Можно использовать при беременности и кормлении грудью
Кларитромицин	Табл. 0,25 г и 0,5 г Табл. замедл. высв. 0,5 г Пор. д/сусп.	<i>Внутрь (независимо от приема пищи)</i> Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 12 ч; <i>В/в</i> Взрослые: 0,5 г каждые 12 ч Перед в/в введением разовую дозу	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более высокая активность в отношении <i>H.pylori</i> и атипичных микобактерий; - лучшая биодоступность при приеме внутрь; - более высокие концентрации в тканях; - наличие активного метаболита;

МНН	Лекформа ЛС	Режим дозирования	Особенности ЛС
	0,125 г/5 мл Пор. д/ин. 0,5 г во флак.	разводят как минимум в 250 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида, вводят в течение 45-60 мин	- при почечной недостаточности возможно увеличение $T_{1/2}$; - не применяется у детей до 6 мес, при беременности и кормлении грудью
Рокситромицин	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,15 г; 0,3 г	<i>Внутри (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: 0,3 г/сут в 1 или 2 приема	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более высокая биодоступность; - более высокие концентрации в крови и тканях; - пища не влияет на всасывание; - при тяжелой почечной недостаточности возможно увеличение $T_{1/2}$; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при беременности и кормлении грудью
Азитромицин	Капс. 0,25 г Табл. 0,125 г; 0,5 г во флак. по 15 мл и 30 мл; 0,1 г/5 мл во флак. по 20 мл	<i>Внутри (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: 0,5 г/сут	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более активен в отношении <i>H.influenzae</i> ; - действует на некоторые энтеробактерии; - биодоступность меньше зависит от приема пищи, но желательно принимать натощак; - самые высокие среди макролидов концентрации в тканях, но низкие в крови; - лучше переносится; - принимается 1 раз в сутки; - возможны короткие курсы (3-5 дней)
Спирамицин	Табл. 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ	<i>Внутри (независимо от приема пищи)</i> Взрослые: 6-9 млн МЕ/сут в 2-3 приема	<i>Отличия от эритромицина:</i> - активен в отношении некоторых стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам; - пища не влияет на биодоступность;

МНН	Лекформа ЛС	Режим дозирования	Особенности ЛС
	750 тыс. МЕ в пак. Пор. лиоф. д/ин. 1,5 млн МЕ	в/в Взрослые: 4,5-9 млн МЕ/сут в 3 введения Перед в/в введением разовую дозу растворяют в 4 мл воды для инъекций, а затем добавляют 100 мл 5 % р-ра глюкозы; вводят в течение 1 ч	- создает более высокие концентрации в тканях; - лучше переносится; - не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия; - применяется при токсоплазмозе и криптоспориidioзе; - детям назначается только внутрь; - не применяется при кормлении грудью
Джозамицин	Табл. 0,5 г Сусп. 0,15 г/5 мл во флак. по 100 мл и 0,3 г/5 мл во флак. по 100 мл	<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,5 г каждые 8 ч	<i>Отличия от эритромицина:</i> - активен в отношении некоторых эритромицино-резистентных штаммов стрептококков и стафилококков; - пища не влияет на биодоступность; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при кормлении грудью
Мидекамицин	Табл. 0,4 г	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Взрослые и дети старше 12 лет: 0,4 г каждые 8 ч	<i>Отличия от эритромицина:</i> - биодоступность меньше зависит от пищи, но желательно принимать за 1 ч до еды; - более высокие концентрации в тканях; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при беременности и кормлении грудью

МНН	Лекформа ЛС	Режим дозирования	Особенности ЛС
Мидекамина ацетат	Пор. д/сусп. д/приема внутрь 0,175 г/5 мл во флак. по 115 мл	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Дети до 12 лет: 30-50 мг/кг/сут в 2-3 приема	<i>Отличия от мидекамина:</i> - более активен <i>in vitro</i> ; - лучше всасывается в ЖКТ; - создает более высокие концентрации в крови и в тканях

Средства для восстановления нормального микробиоценоза влагалища

Среди новых препаратов, применяемых для восстановления нормального микробиоценоза влагалища используются средства, содержащие лиофилизированные штаммы лактобактерий.

Биоселак -1 капсула содержит лиофилизат штамма Лактобактерий рамнозус 573 (*Lactobacillus rhamnosus* 573 - не менее 10^8 КОЕ. Вспомогательные вещества: молоко обезжиренное порошкообразное, сахароза, натрия L-глутамат, крахмал картофельный, магния стеарат, маннитол, титана диоксид, желатин.

Показания к применению:

- профилактика и лечение специфических и неспецифических вагинальных инфекций;
- в комплексной терапии вагинита, в том числе вагинита бактериальной этиологии;
- профилактика вульвовагинального кандидоза;
- профилактика дисбиоза влагалища различной этиологии;
- при применении различных антибиотиков, пероральных или вагинальных контрацептивов.

- до проведения местных гинекологических вмешательств;
- как профилактическое мероприятие при использовании тампонов, местных контрацептивов, при недостаточной гигиене.
- при возникновении влагалищных выделений.

Биоселак используют по 1 - 2 капсулы в сутки (одну утром и одну вечером перед сном) в течение 7-10 дней. При рецидивах БВ лечение проводят 10 дней в месяц на протяжении 3-6 месяцев.

Вагилак (вагинальные капсулы) (Vagilac)- – одна капсула вагинальная препарата Вагилак содержит: активных бактерий *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* – не менее 4 млрд КОЕ.

Механизм действия препарата связан с нормализацией рН влагалища, что приводит к увеличению роста необходимой микрофлоры и замедлению роста патогенных бактерий. Молочнокислый стрептококк создает условия для развития молочнокислых палочек (лактобактерий). Между молочнокислым стрептококком и лактобактериями существуют симбиотические отношения, которые играют немалую роль в формировании нормальной микрофлоры. При интравагинальном применении компоненты препарата Вагилак не всасываются в системный кровоток. Колонизационная способность лактобактерий препарата Вагилак повышается за счет присутствия в препарате *Streptococcus thermophilus*. Вагилак применяют для местного лечения и профилактики нарушений влагалищной микрофлоры, в том числе ассоциированных с заболеваниями бактериальной и грибковой этиологии, а также заболеваниями, обусловленными простейшими. Капсулы Вагилак предназначены для интравагинального применения. Капсулу Вагилак рекомендуется вводить глубоко во влагалище перед сном в положении лежа. Необходимо тщательно соблюдать личную гигиену в течение всего периода лечения препаратом Вагилак. Начинать применение препарата Вагилак следует на 4-5 день после начала антибиотикотерапии. Продолжительность курса применения – 10 дней. Для

профилактики нарушений влагалищной микрофлоры (включая БВ, трихомониаз и кандидоз) обычно назначают монотерапию препаратом Вагилак. Со второй половины менструального цикла рекомендуется ежедневно вводить 1 капсулу препарата Вагилак перед сном глубоко во влагалище. Продолжительность профилактического курса составляет 5 или 10 дней. При необходимости повторные курсы проводятся в течение 3-6 месяцев.

Вагилак (капсулы пероральные) (Vagilac) Вагилак – пероральный препарат, содержащий лактобактерии. Вагилак содержит штаммы лактобактерий, которые способствуют восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, стимулируют защитные и регенеративные процессы в слизистой оболочке влагалища, а также способствуют поддержанию оптимального pH слизистой оболочки. В состав препарата Вагилак входят бактерии *Lactobacillus reuteri* RC-14 и *Lactobacillus rhamnosus* GR-1. Вагилак применяют в составе комбинированной терапии гинекологических заболеваний, которые сопровождаются нарушением микрофлоры влагалища. Вагилак рекомендован женщинам и девочкам в возрасте старше 10 лет при дисбиозах влагалища различной этиологии. Вагилак предназначен для перорального применения. Капсулы рекомендуется принимать во время приема пищи, запивая достаточным количеством питьевой воды. Капсулы Вагилак не следует измельчать. Дозы препарата и продолжительность терапии определяет лечащий врач. Как правило, назначают по 1 капсуле препарата Вагилак в сутки. Терапевтический эффект развивается в течение 2-6 недель. При приеме капсул согласно рекомендациям врача передозировка препарата Вагилак невозможна.

Иммуномодулирующая терапия в лечении БВ

Гинатрен (Gynatren)

Активное вещество: инактивированные микроорганизмы специфического лактобациллярного типа (лактобактерии). 1 ампула

гинатрена содержит в качестве действующего вещества $7 \cdot 10^9$ в 9 степени дезактивированных микроорганизмов 8 типов специфических лактобактерий в равных долях (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*).

Применение препарата показано при рецидивах БВ, бактериальных воспалительных заболеваниях влагалища. Лечение состоит из основной и повторной иммунизации. Для основной иммунизации назначаются трёхкратные инъекции гинатрена по 0,5 мл суспензии (3 раза по одной ампуле) с интервалом 2 недели каждая. За счёт основной вакцинации обеспечивается защита около одного года. Для повторной иммунизации используется единственная доза 0,5 мл суспензии (1 ампула) через 6-12 месяцев. Клинические исследования показали, что первая повторная вакцинация через 6-12 месяцев обеспечивает иммунную защиту пациенток, как правило в течение минимум двух лет. Как при всех иммунизациях, действие препарата т.е. выработка антител наступает только через 2 недели. Поэтому иммунотерапия может быть комбинирована с общепринятым лечением острых инфекций или проводится после его окончания. Защитный иммунный ответ, который клинически проявляется в улучшении симптоматики или полном отсутствии жалоб в течении определённого времени, возможно будет достигнут не у всех привитых. Вакцинация гинатреном вызывает стимуляцию специфических и неспецифических иммунных процессов с последующей прямой ответной реакцией против содержащихся в препаратах антигенов. Вследствие чего лактобациллы, которые не участвуют в производстве молочной кислоты и перекиси водорода уничтожаются, а физиологические лактобактерии типа палочек Додерлейна размножаются. Микробная флора влагалища постепенно нормализуется и физиологическая вагинальная кислотность восстанавливается. Кроме того иммунизация гинетреном вызывает рост антител в плазме против содержащихся в вакцине антигенов. Также после вакцинации вырастает общее количество антител в плазме крови и

специфических антител в секрете слизистой влагалища. Проведенные в лабораторных и клинических условиях исследования показали, что содержащиеся в гинатрене антигены активируют В-лимфоциты и стимулируют образование антител, что способно предотвращать рецидивы БВ до 80% пациенток.

Бактериофаги

Бактериофаги [от бактерии, + греч. phagein, поедать] - группа вирусов, паразитирующих в бактериальных клетках. Вирусы, вызывающие гибель инфицированных бактерий, известны как литические бактериофаги. Размножение и выход дочерних популяций вируса из бактерии сопровождается её гибелью и разрушением (лизисом). Бактериофаги широко распространены в природе — их выделяют из воды, почвы, организмов различных животных и человека. Принципы классификации бактериофагов аналогичны подходам к систематике вирусов вообще. В основу классификации положены антигенная структура, морфология фагов, спектр действия, химический состав и др. Большинство фагов относится к ДНК-содержащим вирусам с нуклео-капсидом, организованным по принципу смешанной симметрии. По спектру действия выделяют типовые фаги (Т-фаги), лизирующие бактерии отдельных типов внутри вида, моновалентные фаги, лизирующие бактерии одного вида, и поливалентные фаги, лизирующие бактерии нескольких видов. Бактериофаги устойчивы к различным физическим и химическим воздействиям. Большинство из них без вреда переносит высокие температуры (50-70 °С), действие дезинфектантов (за исключением кислот и формалина), прямой солнечный свет и УФ-облучение в низких дозах. Бактериофаги проявляют иммуногенные свойства, вызывая синтез специфических антител.

Выделяют пять основных типов бактериофагов. • К типу I бактериофагов относят ДНК-содержащие нитевидные фаги, лизирующие бактерии, содержащие F-плазмиды. • Фаги типа II представлены головкой и рудиментом хвоста. Геном большинства из них образован молекулой РНК и

лишь у фага jc-174 - односторонней ДНК. • Бактериофаги типа III имеют короткий хвост. • К типу IV относят фаги с несокращающимся хвостом и двухсторонней ДНК. • Фаги типа V имеют ДНК-геном, сокращающийся чехол хвоста, который заканчивается базальной пластиной.

Для лечения рецидивов БВ могут использоваться бактериофаги стафилококковые и поливалентные фаги как для приема внутрь, так и местно в виде тампонов и/или аппликаций

Бактериофаг стафилококковый (ФАГЕСТАФ) (*Staphylococcus Bacteriophage Liquidum*) Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизата золотистого стафилококка – *Staphylococcus aureus*. Количественный состав 1 мл препарата содержит бактериофаг *Staphylococcus aureus* в количестве не менее 10^5 КОЕ. Бактериофаг является специфическим вирусом бактерии, который адсорбируется на мембране клетки гомологической бактерии, проникает в клетку и лизирует ее. В составе ФАГЕСТАФ входят селективные, только вирулентные фаги бактерий - *Staphylococcus aureus*, что обеспечивает высокую активность и эффективность препарата. Независимо от способа введения, препараты бактериофагов проникают в кровь и лимфу и попадают в очаг воспаления. Основная часть препарата выводится почками, оказывая санитизирующий эффект на мочевыводящие пути, а остальная часть - через желудочно-кишечный тракт. ЛС назначается для приема внутрь или местно в виде влажалошечных тампонов. Для лечения гнойно-воспалительных заболеваний с локальными поражениями бактериофаг назначается одновременно: как местно, так для приема внутрь (*per os*). Длительность курса лечения препаратом от 5 до 10 дней.

Поливалентный фаг ФАГИО РНАГЮ (*Pyobacteriophage Liquidum*) Препарат является смесью стерильных фильтратов фаголизатов бактерий: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* (*E.Coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*. Количественный состав 1 мл препарата содержит бактериофаги: *Bacteriophage Streptococcus*, *Bacteriophage Staphylococcus*,

Bacteriophagum E.coli, Bacteriophagum Pseudomonas aeruginosa, Bacteriophagum Proteus, каждые из них в количестве - не менее 10^5 КОЕ. В составе ФАГИО входят селективные, только вирулентные фаги бактерий: Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, что обеспечивает высокую активность и эффективность препарата. Применяется ФАГИО для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных бактериями Streptococcus, Staphylococcus, E.Coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, во всех возрастных и высокого риска группах пациентов. Препараты бактериофагов может применяться с другими лекарственными средствами, в том числе и с антибактериальными препаратами. Препараты бактериофагов разрешены к использованию в период беременности. Назначается внутрь по 20 мл 2 раза в сутки ежедневно 5-10 дней параллельно с тампонами по 4 мл раствора на одно применение 5-10 дней.

Уро-ваксом

Уро-ваксом - является бактериальным лизатов 18 штаммов Esherichia coli.

Иммунофармакологические исследования показали, что Уро-Ваксом обладает следующим действием:

- стимулирует Т-лимфоциты
- индуцирует образование эндогенного интерферона
- увеличивает содержание IgA, в том числе, в моче и на слизистых МПО.

Клинические исследования показали, что Уро-Ваксом уменьшает частоту рецидивов инфекций МВО.

Среди показаний к применению - комбинированное лечение и профилактика рецидивов хронической инфекции мочевого тракта, в особенности циститов, независимо от природы микроорганизма, в сочетании с антибиотиками или антисептиками с 4-х летнего возраста, а также инфекции, ассоциированные с E.coli.

Препарат применяется 1 капсуле ежедневно утром натощак в качестве дополнительного лекарственного средства при проведении обычной противомикробной терапии до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. Максимальный срок лечения 3 месяца. Профилактика рецидивов хронической инфекции мочевого тракта: по 1 капсуле ежедневно утром натощак в течение 3 месяцев.

Список литературных источников:

1. WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. Annex 3. Laboratory tests for STI, 2005.
2. Современные подходы к диагностике и лечению негонококковых уретритов / Кисина В.И. [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т.7, №1.
3. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А. Эффективность различных методов лечения урогенитальной инфекции / А.Д. Юцковский, Я.А. Юцковская // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2003. – №1. – С.61-62
4. Изучение частоты выявления возбудителей инфекций урогенитального тракта у половых партнеров / С.А. Костюк, Н.А. Бадыгина, А.А. Гаврусев, О.С. Полуян, Т.В. Руденкова // *ARS medica*. – 2012. – № 5 (60). – С. 47–48.
5. Молекулярно-биологическая диагностика генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного: учебн.-метод. пособие / Костюк С.А., Руденкова Т.В., Коломиец Н.Д., Тонко О.В. – Минск: БелМАПО, 2012 – 51 с.
6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. - Санкт-Петербург, 2001. – 363 с.
7. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2001 – Т.3. – №2. – С. 190-194.
8. Полиморфизм генов цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом / Т.А. Агаркова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №8-2. – С.265-270
9. Симбирцев, А.С., Громова, А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // *Иммунология*. – 2005. – №1. – С. 67–72.
10. Fredericks D.N., Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis / Fredericks D.N., Fielder T.L., Marrazzo J.M. // *N. Engl. J. Med.* – 2005.– № 353. – P. 1899-1911.
11. Молекулярно-биологические методы в медицине: монография / С.А. Костюк. – Минск: БелМАПО, 2013. – 327 с.
12. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints / Schweirtz A. [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. –2006. – №5. – P. 444–452.
13. Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: Suppl 2: S113-119.

15. Van Bambeke F., Michot J.M., Van Eldere J., Tulkens P.M. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11 (4): 256-280.
16. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S., Bouchillon S., Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70(4): 507-11.
17. Gupta K. Addressing Antibiotic Resistance *Am J Med* 2002; 113 (1A): 29S-34S
18. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., e.a. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin. Infect. Dis* 1999; 29: 745-58.
19. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999;281: 736-738.
20. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:89-94.
21. Dyer IE, Sankary TM, Dawson JA. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections, 1991 to 1997. *West J Med.* 1998;169:265-268.
22. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., et al., for the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol* 2001; 40: 576-588.
23. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17(2) :243-59.
24. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob. Chemother.*, 2003; 51 (1): 69-76.
25. Wright S.W., Wrenn K.D., Haynes M.L. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolates. *J Gen Intern Med.* 1999; 14: 606-609.
26. Steinke D.T., Seaton R.A., Phillips G., MacDonald T.M., Davey P.G. Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 841-843.
27. Hooton T.M., Latham R.H., Wong E.S., Johnson C., Roberts P.L., Stamm W.E. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(8): 1308-12.

28. Winstanleya T.G., Limba D.I., Eggingtona R., Hancockb F. A 10 year survey of the antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates in the UK: the Microbe Base project. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 591-594.
29. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells / L. Albitar [et al.] // *Molecular Cancer*. – 2010. – Vol. 9. – P. 166-179.
30. Activation of epidermal growth factor receptor is required for NTHi-induced NF- κ B-dependent inflammation / X. Xu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6(11). – P.216-226.
31. Makki, N., Thiel, K.W., Miller, F.J. The epidermal growth factor receptor and its ligands in cardiovascular disease / N. Makki, K.W. Thiel, F.J. Miller // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14(10). – P.2597-2613.
32. R497K polymorphism in epidermal growth factor receptor gene is associated with the risk of acute coronary syndrome / L-B. Gao [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2008. – Vol.9. – P.74-81.
33. Epidermal growth factor receptor gene polymorphisms are associated with prognostic features of breast cancer / Leite M.S. [et al.] // *BMC Cancer*. – 2014. – P.190-196.

Учебное издание

Шиманская Ирина Григорьевна
Костюк Светлана Андреевна
Руденкова Татьяна Владимировна
Полуян Ольга Сергеевна

Лечение бактериального вагиноза

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И.Г. Шиманская

Подписано в печать 29. 05. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,06. Уч.- изд. л. 3,81. Тираж 50 экз. Заказ 167.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.