

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ФПК И ПП И ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

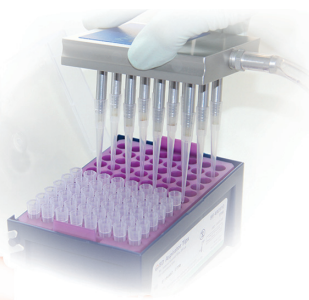
МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВЛАГАЛИЩА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Екатеринбург, 2018



3 докторские,
6 кандидатских
диссертаций
защитили наши
доктора



352 вида
исследований
для поставки точного
диагноза внедрено
в нашей лаборатории



Более
150 врачей
по 2 специальностям
ведут приемы
в клинике

Более
18 000 часов
наши хирурги
провели за работой
в операционной

МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
Гармония
Основан в 1993 году

С 1993 года
занимается вопросами
репродуктивного
здоровья человека,
лечением бесплодия

Клиническая база
УГМУ

РЕЕСТР

**НАДЕЖНАЯ
РЕПУТАЦИЯ**

WWW.STATEXPERT.RU



Более
1 000 долгожданных
мальшей
родилось благодаря
применению нами
высокотехнологичных
методов лечения
бесплодия



Екатеринбург:
Тверитина, 16
Родонитовая, 1
Черепанова, 28
Сыромолотова, 12
Бардина, 31
Советская, 42
Фурманова, 30

(343) 254-66-66
www.g-mc.ru



Уже
750 000 человек
доверили нам
свое здоровье

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ФПК И ПП И ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВЛАГАЛИЩА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Ворошилина Е. С.
Плотко Е. Э.
Исламиди Д. К.
Лаврентьева И. В.
Зорников Д. Л.

Екатеринбург, 2018

УДК 618.15

ISBN 978-5-600-02176-1

Составители:

Ворошилина Екатерина Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Уральского государственного медицинского университета

Плотко Евгений Эдуардович, д.м.н., главный врач медицинского центра «Гармония» (Екатеринбург)

Исламиди Диана Константиновна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета Уральского государственного медицинского университета

Лаврентьева Инна Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета Уральского государственного медицинского университета

Зорников Данила Леонидович, к.м.н., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Уральского государственного медицинского университета

Под редакцией доцента кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, д.м.н. Е.С. Ворошилиной

Рецензент: и.о. ведущего научного сотрудника, руководитель учебного центра ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, д.м.н., доцент, И.Н. Кононова

Микробиоценоз влагалища с точки зрения ПЦР в реальном времени. Возможности коррекции дисбиотических нарушений влагалища. Учебное пособие. – Екатеринбург, 2018, 60 с.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию (публикации) Методической комиссией укрупненной группы специальностей «Науки о здоровье. Профилактическая медицина» (протокол № 4 от 2.03.2018)

Настоящее пособие посвящено проблемам коррекции дисбиотических состояний влагалища и лечения инфекционно-воспалительной патологии влагалища, ассоциированной с условно-патогенными микроорганизмами. В пособии представлены наиболее свежие взгляды на вагинальную микробиоту (с учетом масштабных исследований последнего десятилетия), современные возможности исследования данной микробиоты и диагностики дисбиоза. Даны конкретные рекомендации по коррекции различных дисбиотических нарушений влагалища и лечению патологии, вызванной условно-патогенной микрофлорой.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
1. Современные представления о вагинальной микробиоте	6
1.1. Состав резидентной микробиоты, выявляемой во влагалище женщин репродуктивного возраста	6
1.2. Влияние макроорганизма на состав и функционирование вагинальной микробиоты	12
1.3. Роль лактат-продуцирующих бактерий в поддержании колонизационной резистентности эпителия влагалища	14
2. Значение условно-патогенной микробиоты влагалища в развитии инфекционно-воспалительной патологии гениталий	16
2.1. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом	16
2.2. Микроорганизмы, ассоциированные с воспалительной патологией влагалища	17
3. Сложности коррекции дисбиоза влагалища	19
3.1. Бактериальные биопленки на поверхности вагинального эпителия	19
3.2. Устойчивость бактериальных биопленок к действию антимикробных препаратов	20
4. Методы лабораторной оценки вагинальной микробиоты	21
4.1. Микроскопический метод	21
4.2. Культуральный (бактериологический) метод	23
4.3. Качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР)	24
4.4. Количественная ПЦР – ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ)	25
5. Клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований и возможности лечения	26
6. Коррекция выраженных дисбиозов влагалища	32
6.1. Коррекция выраженного анаэробного дисбиоза	32
6.2. Коррекция выраженного аэробного дисбиоза	37
6.3. Коррекция выраженного смешанного дисбиоза	40
6.4. Применение местных антисептических препаратов при коррекции дисбиоза влагалища	40
6.5. Немедикаментозная коррекция дисбиоза влагалища с помощью кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора хлоргексидина	41
7. Коррекция умеренных дисбиозов влагалища	43

8. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, ассоциированных с условно-патогенными генитальными микоплазмами	44
8.1. Лечение патологии, ассоциированной с <i>Ureaplasma spp.</i> , при условном нормоценозе влагалища	45
8.2. Коррекция дисбиозов при наличии <i>Ureaplasma spp.</i> и <i>Mycoplasma hominis</i>	47
9. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, ассоциированных с грибами рода <i>Candida</i>	48
9.1. Лечение патологии, ассоциированной с <i>Candida spp.</i> , при условном нормоценозе влагалища	48
9.2. Лечение патологии, ассоциированной с <i>Candida spp.</i> и <i>Ureaplasma spp.</i> , при условном нормоценозе влагалища	51
9.3. Коррекция дисбиозов при наличии <i>Candida spp.</i>	52
Задания для самоконтроля	55
Тестовые задания	55
Ситуационные задачи	57
Приложение. Микропрепараты вагинальных мазков	62
Список рекомендованной литературы	65

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Сокращение	Расшифровка
АВ	Аэробный вагинит
АТФ	Аденозинтрифосфат
БВ	Бактериальный вагиноз
ВВК	Вульвовагинальный кандидоз
ГЭ/мл	Геном-эквивалентов в 1 миллилитре
ИВ	Индекс воспаления
НЧУЗ	Низкочастотный ультразвук
ОБМ	Общая бактериальная масса
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	Полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени
УПМ	Условно-патогенные микроорганизмы

1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЕ

Вагинальной микробиотой называют совокупность всех симбиотических микроорганизмов, обитающих на поверхности вагинального эпителия. Данному биотопу уделяется особое внимание врачей и исследователей, так как микробиота женского репродуктивного тракта обеспечивает первичную колонизацию новорожденного в случае естественных родов [32]. Кроме того, нарушение вагинальной микробиоты – **дисбиоз** – ассоциировано с повышенным риском развития инфекционно-воспалительной патологии репродуктивного тракта и различных осложнений беременности [22, 27, 40, 54, 57, 63].

В последние десятилетия было получено много новых фактов о составе и функционировании вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста. Этому способствовало появление возможности изучать микробные сообщества с помощью **молекулярно-генетических методов** исследования: секвенирования генома, полимеразной цепной реакции, ДНК-гибридизации. Данные методы позволили выйти за рамки ограничений культурального метода, многие годы являвшегося «золотым стандартом» в изучении микробиоты человека (рисунок 1.1). Квинтэссенцией внедрения молекулярно-генетических методов исследования в изучение микробиоты человека, в том числе и репродуктивного тракта, явился проект «**Микробиом человека**», запущенный в 2008 году [62].

В итоге были открыты новые микроорганизмы, пересмотрены вопросы систематики многих микробов-комменсалов. Более того, были идентифицированы новые микробы, ассоциированные с различными патологическими состояниями, и пересмотрены вопросы интерпретации «нормы» для микробного сообщества влагалища.

1.1. Состав резидентной микробиоты, выявляемой во влагалище женщин репродуктивного возраста

Влагалище женщин колонизируют множество микробов, среди которых преобладают бактерии. Примечательно, что в сравнении с другими биотопами человека, микробное сообщество влагалища, называемое **вагинальным микробиоценозом**, обладает наименьшим видовым разнообразием [45]. Другой особенностью является то, что зачастую явно доминирующее положение занимают представители одного рода (род *Lactobacillus*) или даже одного вида (рисунок 1.2). По всей видимости, со стороны макроорганизма действуют некие селекционные механизмы, приводящие к формированию такого микробного сообщества [45].

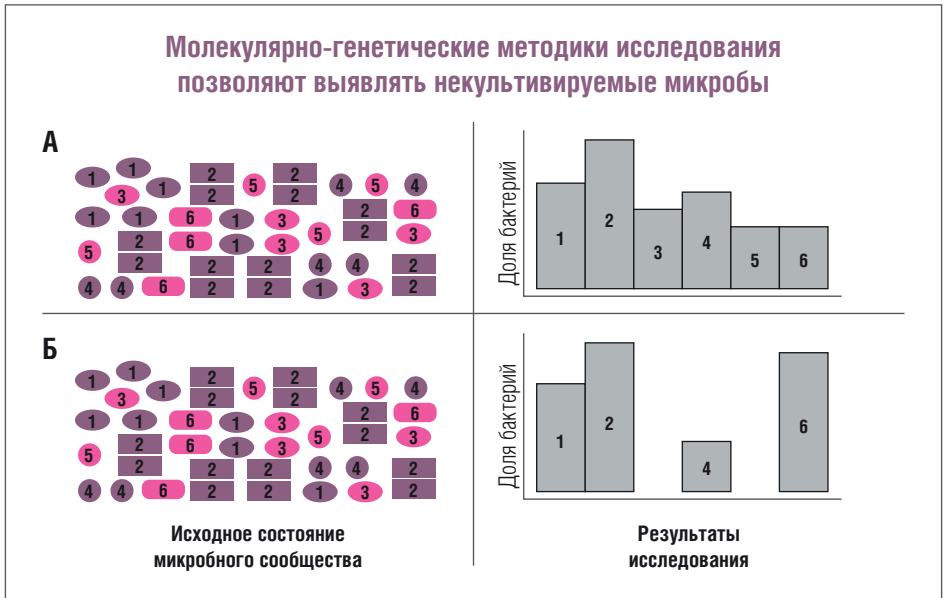


Рисунок 1.1. Зависимость результатов исследования микробиоты от используемой методики.

А. Использование молекулярно-генетических методик дает возможность выявить и определить количества всех представителей микробиоты в исследуемом материале.

Б. При использовании культуральных методик были «потеряны» некультивируемые микробы 3 и 5. Микроб 6 размножился в транспортной среде, поэтому сложилось впечатление, что его было больше в микробиоценозе, чем в действительности. Микроб 4, наоборот, хуже культивируется в подобранных условиях, поэтому его количества были занижены по сравнению с истинными.

Чаще других во влагалище выявляются представители четырех бактериальных филумов¹: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* (рисунок 1.3). Из толстой кишки могут попадать представители семейства *Enterobacteriaceae* (филум *Proteobacteria*), повешенное количество которых часто расценивают как причинный фактор воспаления в репродуктивном тракте.

¹ Филум – один из высших таксономических рангов, используемых при классификации бактерий. На сегодняшний день выделяется 29 бактериальных филумов.

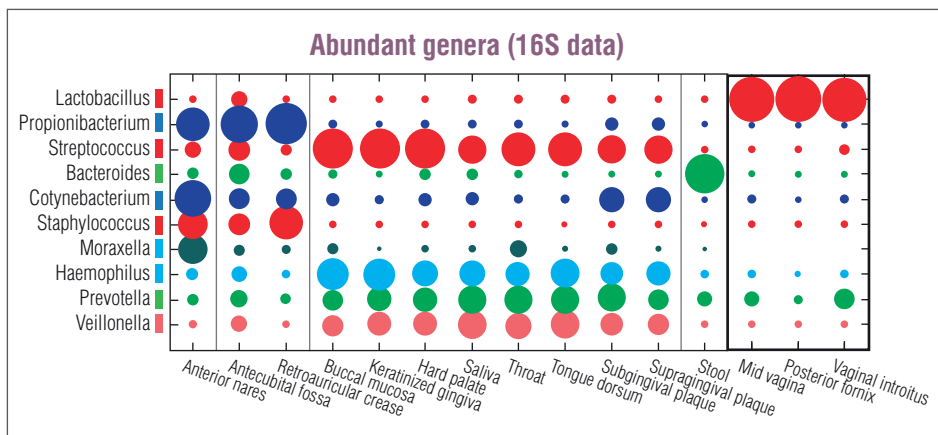


Рисунок 1.2. Распространенность отдельных групп бактерий в биотопах человека.

Влагалищная микробиота (выделена жирным прямоугольником) характеризуется сниженным видовым разнообразием и тотальным преобладанием бактерий рода *Lactobacillus*. Рисунок заимствован из публикации проекта «Human microbiome» [45].

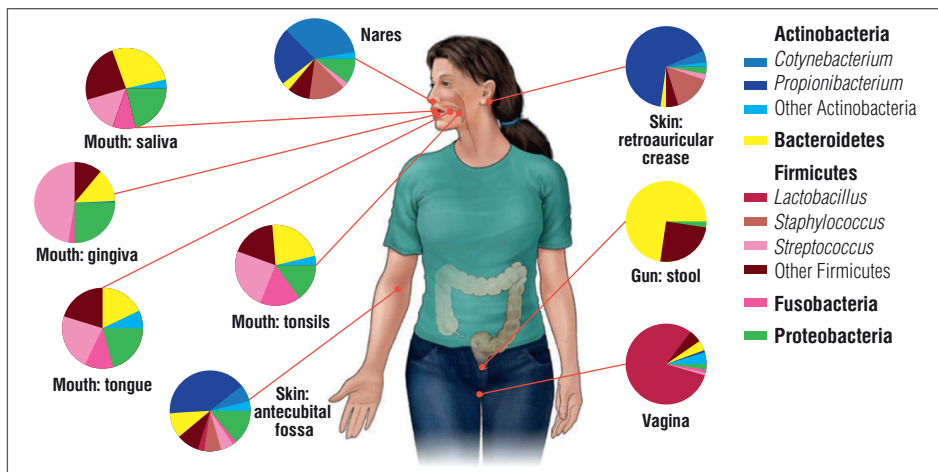


Рисунок 1.3. Основные филумы и роды бактерий, колонизирующие кожу и слизистые оболочки человека.

Во влагалище женщин репродуктивного возраста преобладают бактерии филумов Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria. У здоровых женщин, как правило, преобладают бактерии рода *Lactobacillus*, относящиеся к филуму Firmicutes. Рисунок заимствован из публикации проекта «Human microbiome» [39].

Лактобациллы

Лактобациллы, преобладающие у большинства здоровых женщин в репродуктивном возрасте, составляют от 80 до 100 % от всех выявляемых во влагалище бактерий. Именно количество лактофлоры является основным лабораторным критерием при определении варианта вагинального микробиоценоза (рисунок 1.4) [1]. Бактерии рода *Lactobacillus* – это крупные грамположительные неспорообразующие палочки, продуцирующие молочную кислоту в процессе ферментации глюкозы и образуемых ей олигосахаридов (рисунок 1.5). Как правило, во влагалище выявляются всего несколько видов лактобацилл: *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* [7, 45, 50, 65].

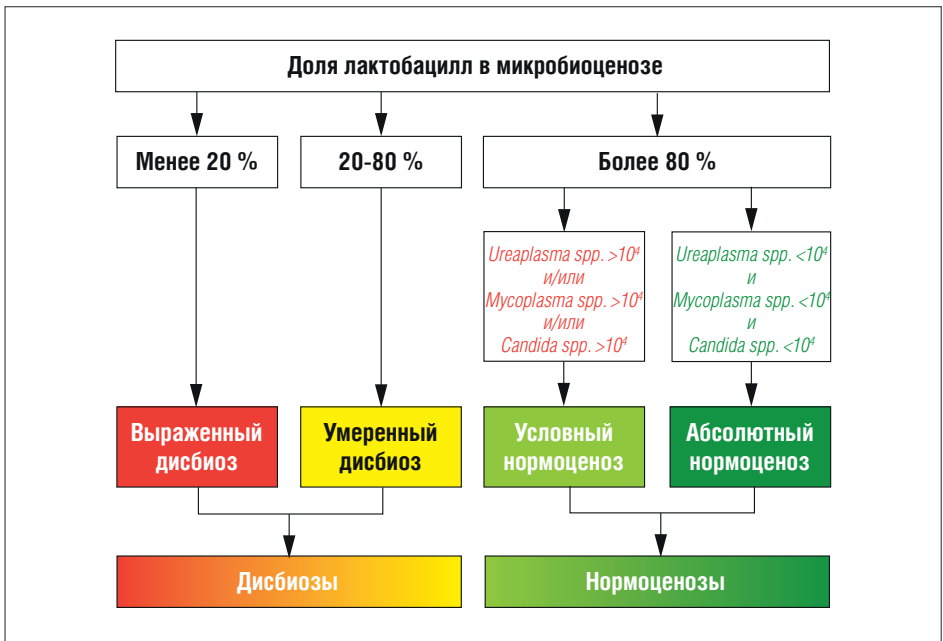


Рисунок 1.4. Варианты микробиоценоза влагалища при исследовании методом ПЦР-РВ [1].

Ключевым критерием является доля лактобацилл в микробиоценозе. Если их доля превышает отметку 80 % от всех выявляемых бактерий, то микробиоценоз расценивают как нормоценоз, в противном случае – как дисбиоз. При нормоценозах помимо доли лактобацилл учитывают абсолютные количества микробов-ассоциантов. В зависимости от количества последних нормоценозы разделяют на абсолютные и условные.

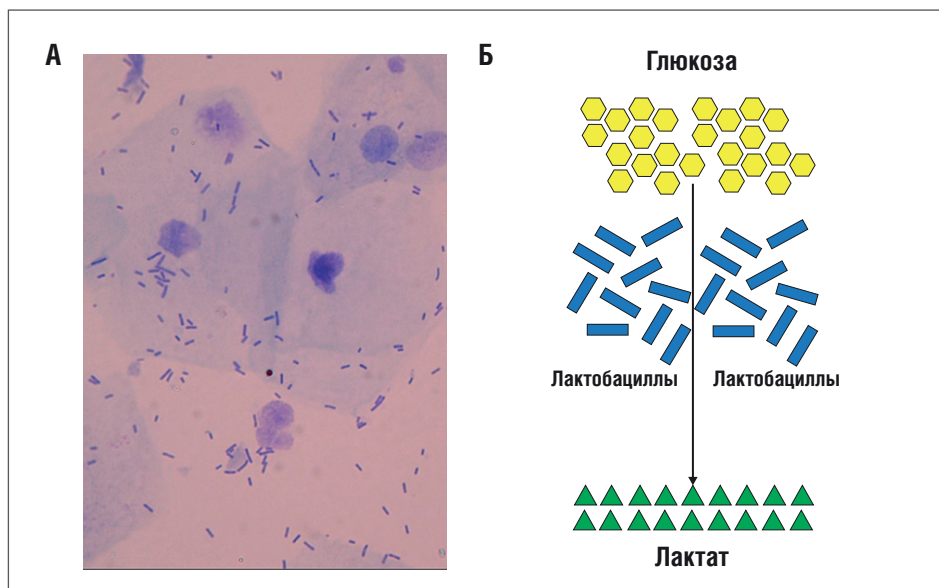


Рисунок 1.5. Вагинальные лактобациллы.

А. Микрофотография мазка из вагинального отделяемого. Бактерии морфотипа «лактобациллы» – крупные неспорообразующие палочки.

Б. Лактобациллы в процессе ферментации глюкозы образуют молочную кислоту.

Факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы

К данной группе относят микроорганизмы, способные к росту на питательных средах в аэробных условиях. Во влагалище они в основном представлены бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, бактериями родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* (рисунок 1.6). Именно эти микроорганизмы особенно часто выявляются при культуральном исследовании. Однако их доля даже при патологических состояниях редко превышает отметку в 10 % от всех выявляемых во влагалище бактерий.

Облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы

В данную группу входят культивируемые в анаэробных условиях, труднокультивируемые и некультивируемые бактерии. Эта группа бактерий *in vivo* часто может конкурировать с лактобациллами за доминирующее место в биотопе. Как правило, при дисбиотических нарушениях именно облигатно-анаэробные бактерии колонизируют вагинальный эпителий [5]. Сюда относят многих представителей филумов *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* (рисунок 1.6).

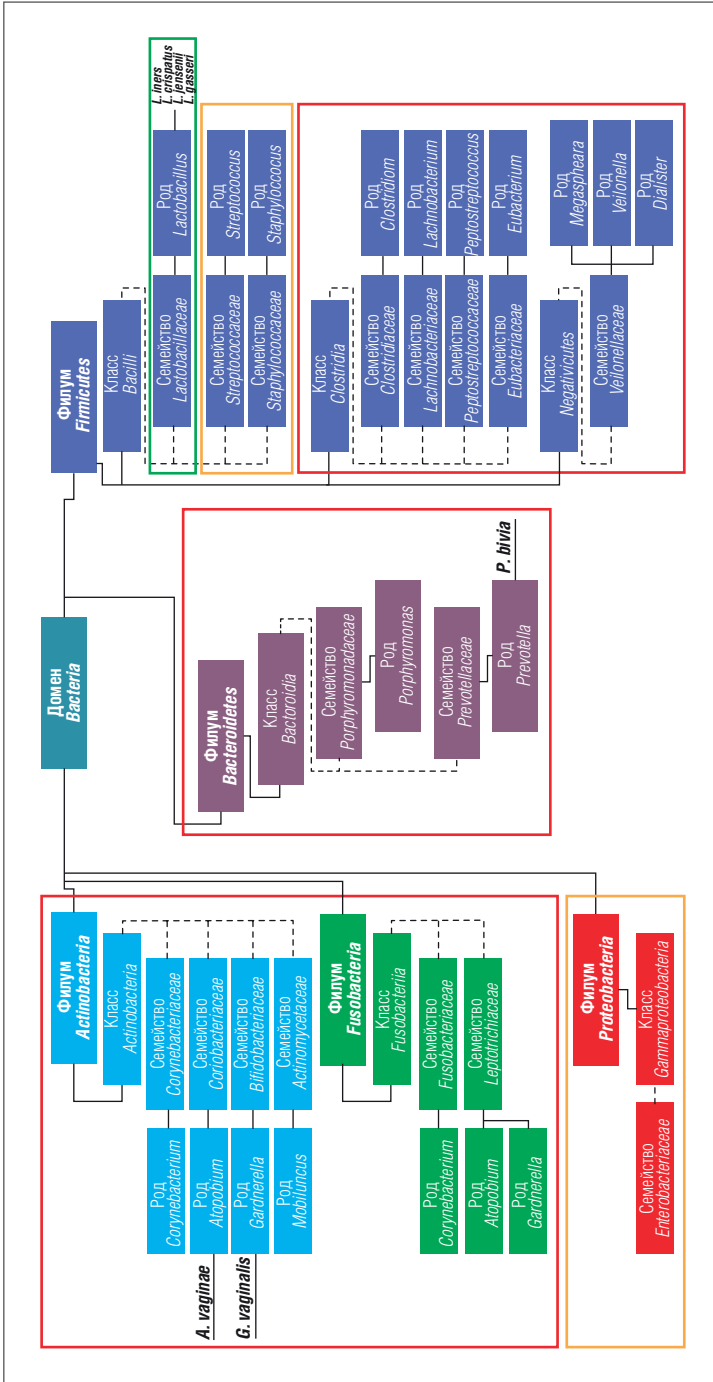


Рисунок 1.6. Основные группы бактерий, выявляемые во влагалище с помощью теста «Фемофлор 16».

Тест-система для ПЦР-РВ «Фемофлор 16», получившая широкое распространение на территории Российской Федерации, позволяет выявлять самых распространенных представителей вагинальной микрофлоры. Целевые группы бактерий для данной системы были выбраны на основании общепринятых исследований. Это бактерии 5 филумов: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria и Proteobacteria. Идентификация, как правило, осуществляется до уровня рода. Наиболее клинически значимые микроорганизмы идентифицируются до вида. Зеленой рамкой выделены на нормальной микрофлоре влагалища, желтой – факультативно-анаэробные УМП, красной – облигатно-анаэробные УМП.

Микроорганизмы-ассоцианты

Кроме названных бактерий во влагалище женщин репродуктивного возраста нередко присутствуют бактерии родов *Ureaplasma* и *Mycoplasma* (филум *Tenericutes* – мелкие полиморфные лишённые пептидогликановой клеточной стенки бактерии). Могут обнаруживаться и эукариотические микроорганизмы: дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Особенностью ассоциантов является то, что они не конкурируют с основными симбионтами за биотоп (их доля всегда несоизмеримо меньше доли преобладающих микроорганизмов). Однако микоплазмы, уреаплазмы и кандиды при определенных условиях могут инициировать развитие воспаления.

1.2. Влияние макроорганизма на состав и функционирование вагинальной микробиоты

Состав вагинальной микробиоты, в том числе и её возрастные изменения, во многом определяется макроорганизмом. При этом одним из ключевых факторов, обуславливающих доминирование лактобацилл в репродуктивном возрасте, является уровень эстрогенов (рисунок 1.7) [34]. Эстрогены стимулируют выработку гликогена в клетках вагинального эпителия. Гликоген разлагается содержащейся в цервикаль-вагинальной жидкости α -амилазой до глюкозосодержащих олигосахаридов (мальтозы, мальтотриозы), утилизируемых лактобациллами до лактата, что приводит к снижению pH вагинального отделяемого [68]. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе приводит к уменьшению количества вагинальных лактобацилл, замещению их другими бактериями и повышению pH вагинального отделяемого [42, 44, 61, 84]. При этом назначение пациенткам в постменопаузе заместительной эстрогеновой терапии приводит к восстановлению популяции лактобацилл во влагалище [42].

Дискутабельным является вопрос влияния менструального цикла на состав вагинального микробного сообщества. Одни исследователи утверждают, что микробиота влагалища не претерпевает значительных изменений во время менструального цикла [46]. В то же время другие авторы демонстрируют наличие изменений в вагинальной микробиоте во время менструации. Так в проспективном исследовании Srinivasan et al. отмечали транзиторное снижение количества лактофлоры и увеличение количества *Gardnerella vaginalis* в период менструации. Рост *G. vaginalis* по предположению авторов мог стимулироваться ионами железа, присутствующими в менструальной крови [69].

Беременность также является фактором, влияющим на состав вагинальной микробиоты. В период гестации наблюдается увеличение доли лактобацилл и

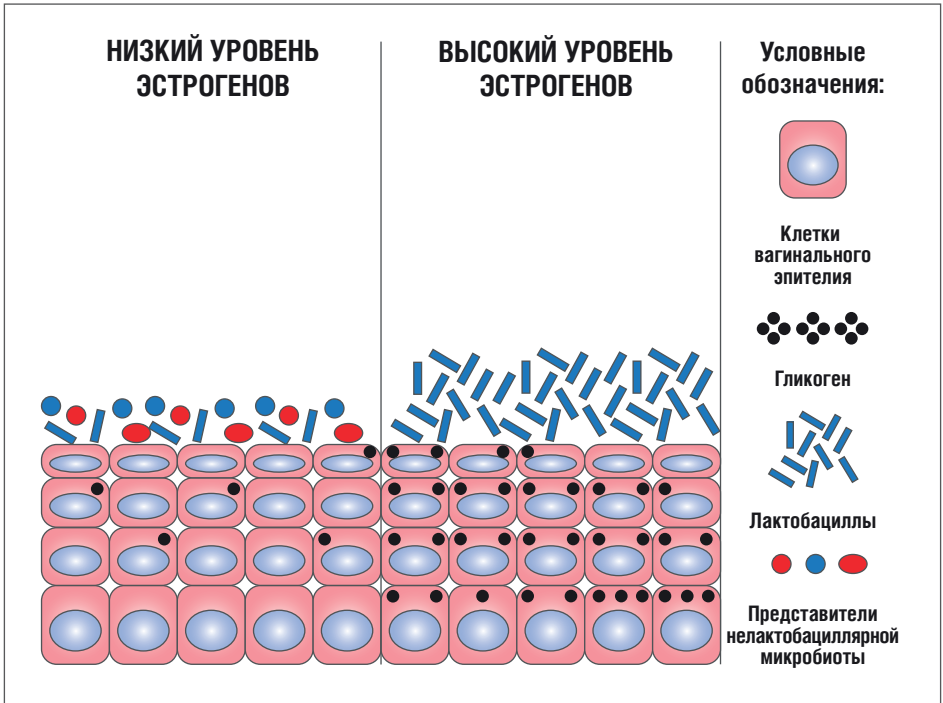


Рисунок 1.7. Влияние уровня эстрогенов на состав вагинальной микробиоты.

Повышение уровня эстрогенов в репродуктивном возрасте приводит к увеличению продукции гликогена клетками вагинального эпителия. Продукты деградации гликогена являются питательным субстратом для лактобацилл, что приводит к увеличению их популяции и доминированию в биотопе.

снижение количеств условно-патогенных микроорганизмов [20, 50, 66]. При этом изменения зависят от видового состава лактофлоры [79]. Недавно британскими докторами в проспективном исследовании было продемонстрировано, что в послеродовой период отмечается выраженное увеличение разнообразия вагинальной микробиоты, тогда как во время беременности видовое разнообразие снижается, и во влагалище присутствуют в основном лактобациллы [50]. По всей видимости, увеличение микробного разнообразия и снижение доли лактобацилл в послеродовом периоде связано с перестройкой вагинального микробного сообщества, спровоцированного резким снижением уровня эстрогенов [50].

1.3. Роль лактат-продуцирующих бактерий в поддержании колонизационной резистентности эпителия влагалища

Продуцентами молочной кислоты во влагалище — одного из основных факторов, обеспечивающего резистентность биотопа к патогенным и условно-патогенным микробам, — являются бактерии родов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Leptotrichia* [86, 87]. У здоровых женщин в репродуктивном возрасте, как правило, доминируют именно лактобациллы. Бактерии данного рода обеспечивают колонизационную резистентность влагалища, подавляя рост и размножение других групп микроорганизмов, следующими механизмами:

- Конкуренция за рецепторы для адгезии на поверхности вагинального эпителия;
- Конкуренция за питательный субстрат;
- Выработка лактата в процессе ферментации глюкозы;
- Продукция активных форм кислорода;
- Продукция бактериоцинов.

Конкуренция за рецепторы адгезии на поверхности вагинального эпителия

Лактобациллы блокируют адгезию различных урогенитальных патогенов: стрептококков группы В, *Staphylococcus aureus* [85], *Gardnerella vaginalis* [24], *Neisseria gonorrhoeae* [80], *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [60]. В опытах *in vitro* было продемонстрировано, что живые клетки *Lactobacillus crispatus* или его экзополисахарид снижают адгезию *Candida albicans*, а сам экзополисахарид повышает экспрессию бета-дефензина 2 клетками вагинального эпителия [33], что также может обеспечивать защиту влагалища от колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

Конкуренция за питательный субстрат и выработка лактата

Мальтоза и мальтотриоза, образующиеся при деградации гликогена из клеток вагинального эпителия, являются питательным субстратом для многих микроорганизмов. Быстро утилизируя эти глюкозосодержащие олигосахариды, лактобациллы не оставляют необходимого количества питательного субстрата другим бактериям в биотопе, численно уступающим лактобациллам. Кроме этого, в результате молочно-кислого брожения лактобациллы образуют ***α*-оксипропионовую кислоту (молочную кислоту или лактат)**. Повышение концентрации лактата приводит к **снижению pH вагинального отделяемого до 3,8-4,5**. Многие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы не способны к размножению при данных показателях pH. Однако в недавних исследованиях *in vitro* было показано,

что более критичным для патогенов является не столько снижение pH, сколько сам лактат, оказывающий куда более выраженный микробицидный эффект на условно-патогенные микроорганизмы, чем другие органические кислоты [59].

Продукция активных форм кислорода

Вагинальные лактобациллы способны вырабатывать перекись водорода, являющуюся губительной для многих анаэробных бактерий. Было продемонстрировано, что наличие во влагалище H_2O_2 -продуцирующих лактобацилл ассоциировано со сниженным риском развития бактериального вагиноза (БВ) – патологии, ассоциированной с дисбиозом влагалища [21, 29, 83]. Wilks et al. продемонстрировали, что присутствие во влагалище лактобацилл, продуцирующих большие количества перекиси водорода, на 20 неделе беременности ассоциировано с меньшей частотой выявления БВ на момент исследования и меньшим риском развития хориоамнионита к моменту родов [83]. Однако, проведенное в 2010 году исследование O'Hanlon et al. показывает, что антимикробная активность перекиси водорода ингибируется цервовагинальной и семенной жидкостями [58]. В то же время ранее было отмечено, что кислород, являющийся метаболическим предшественником H_2O_2 , содержится во влагалище в низких концентрациях [43]. Помимо этого, в другом исследовании O'Hanlon et al. было отмечено, что микробицидные концентрации H_2O_2 при культивировании в анаэробных условиях *in vitro* ингибируют рост самих лактобацилл гораздо сильнее, чем БВ-ассоциированных бактерий [59]. Данные наблюдения заставляют задуматься действительно ли продукция H_2O_2 лактобациллами является значимым антимикробным фактором *in vivo*.

Продукция бактериоцинов

Бактериоцины – это вещества, продуцируемые определенными бактериями и подавляющие рост и размножение других бактерий. На сегодняшний день описано, по крайней мере, два бактериоцина, продуцируемых лактобациллами. Например, лактоцин 160 повреждает мембрану *Gardnerella vaginalis* – микроба, ассоциированного с БВ. Формируемые лактоцином поры в мембране гарднерелл являются специфичными для АТФ каналами, через которые клетка теряет АТФ, после чего наступает гибель микроба [75].

2. ЗНАЧЕНИЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЕНИТАЛИЙ

Условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие эпителий влагалища, могут являться этиологическими (причинными) агентами инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Кроме этого, дисбиоз вагинальной микробиоты является предрасполагающим фактором для развития инфекционной патологии гениталий [27, 40, 57, 63] и увеличивает риск инфицирования вирусом иммунодефицита человека [22, 54].

2.1. Микроорганизмы, ассоциированные с БВ

БВ – это клинико-лабораторный синдром, в основе которого лежит анаэробный дисбиоз влагалища [5]. При этом состоянии наблюдается снижение доли лактобацилл в микробиоценозе и увеличение количества условно-патогенных облигатно анаэробных микроорганизмов (рисунок 2.1а). Наиболее изученными маркерами БВ являются два микроорганизма: *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [26, 78]. Однако помимо них в развитии дисбиоза принимает множество групп микроорганизмов, в том числе представители родов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Megasphaera*, *Sneathia*, *Mobiluncus* и представителями порядка *Clostridiales* [36, 37, 49]. При этом *A. vaginae* **резистентен к метронидазолу** – основному антимикробному препарату, используемому для лечения БВ [35]. Поэтому для лечения БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, применяют альтернативный метронидазолу препарат – клиндамицин.

В ответ на увеличение количеств данных микроорганизмов не развивается выраженной воспалительной реакции во влагалище. Отчасти это возможно объяснить продукцией данными бактериями бутирата, обладающего противовоспалительным эффектом [52]. Данные бактерии не продуцируют молочную кислоту, вследствие этого наблюдается **увеличение pH вагинального отделяемого**. В процессе разложения белков и последующего декарбоксилирования аминокислот анаэробные бактерии, ассоциированные с развитием дисбиоза, продуцируют диамины: путресцин, кадаверин, триметиламин. Диамины еще больше увеличивают pH вагинального отделяемого. Именно они обуславливают характерный запах выделений после обработки последних гидроксидом калия, напоминающий запах гнилой рыбы.

2.2. Микроорганизмы, ассоциированные с воспалительной патологией влагалища

Факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы влагалища: бактерии родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* могут вызывать воспалительную патологию влагалища – аэробный вагинит (АВ) [74]. В основе этого состояния, как и при БВ, лежит дисбиоз: отмечается снижение количества лактобацилл и увеличение количеств названных групп микроорганизмов (рисунок 2.1б).

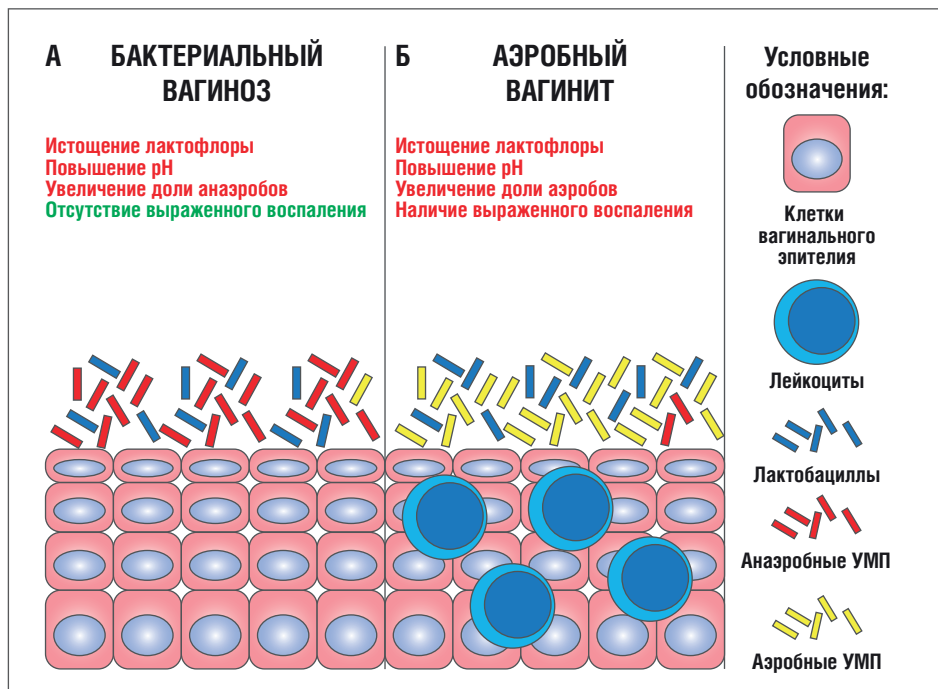


Рисунок 2.1. Зависимость патологической реакции от преобладающих во влагалище микроорганизмов.

А. В случае избыточного размножения популяции анаэробных условно-патогенных микроорганизмов на фоне истощения лактофлоры развивается бактериальный вагиноз, характеризующийся отсутствием воспалительной реакции.

Б. При увеличении количества факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и снижении количества лактофлоры развивается аэробный вагинит, для которого характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов во влагалище и, как следствие, развитие воспалительной реакции.

В отличие от ассоциированного с анаэробами БВ, при АВ наблюдается **развитие выраженной воспалительной реакции** во влагалище. Отмечается локальное повышение уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1бета, интерлейкина-6, интерлейкина-8 [53]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов отчасти можно объяснить истощением популяции лактобацилл. Ранее было отмечено, что присутствие лактобацилл, в частности *L. crispatus* и *L. jensenii*, снижает выработку интерлейкина-1бета, что препятствует развитию воспаления [55]. Хотя стоит отметить, что *L. iners* не обладает такой способностью [55].

Воспаление нижних отделов гениталий также может быть ассоциировано с микробами-ассоциантами: бактериями родов *Ureaplasma* и *Mycoplasma*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

3. СЛОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА ВЛАГАЛИЩА

Поиск новых средств для коррекции дисбиоза влагалища на сегодняшний день является актуальной задачей мирового научного сообщества и практического здравоохранения. Используемые для коррекции препараты: метронидазол и клиндамицин не всегда позволяют добиться продолжительного терапевтического и микробиологического эффекта. Так повторные эпизоды БВ (патологического состояния, в основе которого лежит анаэробный дисбиоз влагалища) в течение полугода после терапии метронидазолом отмечаются у 50 % пациенток [25, 26].

3.1. Бактериальные биопленки на поверхности вагинального эпителия

Биопленками называют микробные сообщества, локализованные на плотной поверхности и состоящие из тесно расположенных микробных клеток, заключенных во внеклеточный полисахаридный матрикс [30]. Лактобациллы способны формировать биопленки на поверхности вагинального эпителия (рисунок 3.1) [76, 77], тем самым защищая влагалище от колонизации условно-патогенными микроорганизмами. В работе Swidsinski et al. было продемонстрировано, что при БВ условно-патогенные микроорганизмы присутствуют на поверхности эпителия в формате биопленок. Данные биопленки состоят преимущественно из *G. vaginalis* и *A. vaginae* [72]. В некоторых исследованиях была продемонстрирована возможность половой передачи БВ посредством биопленок *G. vaginalis* [71]. В проведенных *in vitro* исследованиях было показано, что пробиотические штаммы лактобацилл могут разрушать биопленки некоторых патогенных микроорганизмов [51].

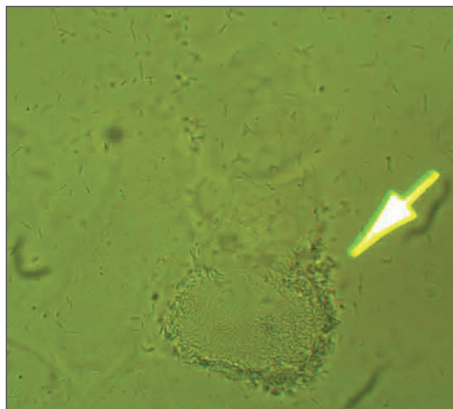


Рисунок 3.1. Биопленки лактобацилл, сформированные на поверхности вагинального эпителия *in vivo*.

Во влажном препарате вагинального отдела наблюдается плотное скопление лактобацилл, заключенных во внеклеточный матрикс (отмечено стрелкой). Микрофотография заимствована из публикации G. Ventolini [77].

3.2. Устойчивость бактериальных биопленок к действию антимикробных препаратов

Бактерии, находящиеся внутри биопленок, характеризуются высокой резистентностью к антимикробным и антисептическим препаратам. На примере биопленок *Pseudomonas aeruginosa* было продемонстрировано, что минорная популяция бактерий в биопленке выживает даже после 10-кратного увеличения терапевтических доз антимикробных препаратов, эффективных в отношении планктонных форм этого микроба [28]. В дальнейшем данная популяция резистентных клеток может снова размножиться до исходных количеств, тем самым приводя к рецидивам заболевания. Возможно, что такой механизм лежит и в основе рецидивирования БВ. Было продемонстрировано, что **ни метронидазол, ни моксифлоксацин не способны полностью разрушить биопленки *G. vaginalis*** у женщин с БВ (рисунок 3.2) [70, 72]. При исследовании микробиома влагалища после применения метронидазола было показано, что метронидазол приводит к выраженному снижению количества анаэробных БВ-ассоциированных бактерий, однако после отмены препарата их количества снова увеличиваются [64, 69].

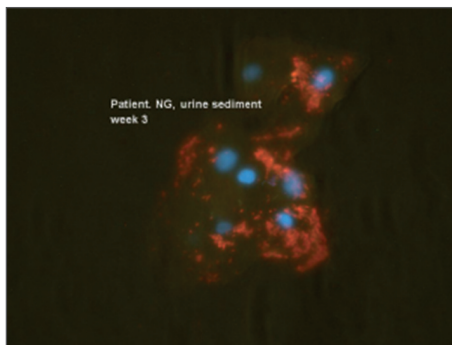


Рисунок 3.2. *G. vaginalis* на поверхности слущенных клеток вагинального эпителия через 3 недели после курса моксифлоксацина.

*Клетки *G. vaginalis* окрашены в красный цвет. Микрофотография заимствована из публикации A. Swidsinski et al. [70].*

4. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

На сегодняшний день для оценки вагинальной микробиоты в клинической практике можно использовать несколько подходов. В качестве исследуемого материала используют вагинальное отделяемое, из которого либо готовят мазки для микроскопического исследования, либо делают посевы на бактериологические питательные среды, либо выделяют нуклеиновые кислоты для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР). Стоит отметить, что каждый из представленных методов имеет как ряд преимуществ, так и ряд ограничений.

4.1. Микроскопический метод

Микроскопический метод традиционно является самым доступным и дешевым методом оценки состояния вагинальной микрофлоры.

При микроскопии учитывают следующие показатели:

- характер вагинального эпителия – принадлежность к поверхностному, промежуточному или парабазальному слоям, его количество, определяемое в количестве эпителиальных клеток в поле зрения микроскопа;
- наличие лейкоцитарной реакции (количество лейкоцитов в поле зрения);
- общую микробную обсемененность (скудная, умеренная, большая, массивная), морфологический состав микрофлоры и приблизительное количественное соотношение микробных морфотипов, наличие нитей псевдомицелия и бласто-спор дрожжеподобных грибов, трихомонад;
- наличие «ключевых клеток» (клеток поверхностных слоев эпителия с адгезированными на них в массивном количестве бактериями, по морфологии сходных с гарднереллами, бактероидами или вибрионоподобными формами).

Микроскопия является практически единственным методом лабораторной диагностики, позволяющим оценить интенсивность воспалительной реакции во влагалище. У клинически здоровой женщины количество полиморфно-ядерных лейкоцитов не превышает 10 штук в поле зрения. В то же время данный показатель может значительно варьировать в зависимости от техники взятия и нанесения на стекло вагинального отделяемого. В связи с отсутствием четких норм содержания лейкоцитов в вагинальном отделяемом более информативным следует считать определение индекса воспаления (ИВ) – соотношения лейкоцитов к клеткам вагинального эпителия, который у большинства здоровых женщин составляет менее 1 [17].

Современная микроскопия позволяет выявить до 10 морфотипов микроорганизмов, обитающих во влагалище, включая *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Candida spp.*, грамположительные и грамотрицательные кокки, грамотрицательные палочки.

В 2001 году Кира Е.Ф. предложил оригинальную классификацию микробиоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования [8].

1. Нормоценоз – характеризуется доминированием лактобацилл, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток, соответствующих фазе менструального цикла.

2. Промежуточный тип – характеризуется умеренным или сниженным количеством лактобацилл, наличием кокков. Обнаруживаются лейкоциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиотический тип – выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобацилл, присутствии обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой; наличием «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьибельно, отмечается отсутствие или незавершенность фагоцитоза.

4. Воспалительный тип мазка – полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, отмечается выраженный фагоцитоз. При обнаружении гонококков, трихомонад, бластоспор или псевдомицелия дрожжеподобных грибов выставляется соответствующий этиологический диагноз. В случае отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при таком варианте микроскопической картины пациенткам ставят диагноз неспецифического вагинита.

Микроскопический метод имеет ряд ограничений. При микроскопии невозможно идентифицировать ряд значимых в патологии возбудителей, что обусловлено либо их малыми размерами (*Chlamydia trachomatis*), либо отсутствием клеточной стенки (*Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma spp.*) или выраженной полиморфностью (*Atopobium vaginae*).

Чувствительность микроскопического исследования в диагностике БВ (выявление «ключевых клеток») составляет от 40 до 90 %, специфичность – около 80 % [67].

Микроскопические исследования наряду с быстротой установления диагноза, относительной простотой и дешевизной страдают субъективизмом, повышенными

требованиями к взятию, транспортировке материала и приготовлению мазков, что в свою очередь, требует высоких квалификации и опыта как врача-клинициста, так и врача-лаборанта [67].

4.2. Культуральный (бактериологический) метод

Культивирование клеток представляет собой процесс, посредством которого отдельные клетки (или единственная клетка) прокариот или эукариот искусственно выращиваются в контролируемых условиях *in vitro*.

Культуральный (или бактериологический) метод по-прежнему остается «золотым» стандартом в диагностике многих инфекционных заболеваний, так как позволяет не только выделить патогенные микроорганизмы из материала от больного, но и провести их идентификацию до вида (штамма), оценить их приблизительное количество и определить чувствительность к антимикробным средствам. Данный метод возможно использовать и для оценки вагинальной микрофлоры.

Проведение бактериологического анализа предусматривает определение видового и количественного состава бактериальной микрофлоры влагалища. В большинстве лабораторий формат выдачи результатов бактериологического исследования подразумевает точность 1–2 lg, т. е. «разброс» данных составляет 10–100 раз, что не позволяет правильно оценить количественные взаимоотношения микроорганизмов.

Основным преимуществом культурального метода является возможность определения чувствительности к антибактериальным препаратам микроорганизмов, потенциально имеющих клиническое значение.

В то же время следует помнить, что в соответствии с современными представлениями о составе вагинальной микрофлоры часть репродуктивно значимых облигатных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) и большинство условно-патогенных микроорганизмов, населяющих влагалище, относятся к трудно культивируемым или некультивируемым, в том числе, *A. vaginae* и условно-патогенные микоплазмы. В результате при бактериологическом исследовании удастся выявить меньшую часть репродуктивно значимых микроорганизмов, преимущественно представителей семейств *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae*, что приводит к искажению результатов исследования и снижает его ценность для клинициста.

Дополнительные сложности создают потери жизнеспособности микроорганизмов на этапе хранения и транспортировки материала в лабораторию. Использование же транспортных сред может изменять количественные соотношения между микроорганизмами, входящими в состав вагинальной микробиоты.

Необходимо также отметить, что метод взятия биоматериала из влагалища, уретры или цервикального канала, обычно используемый в клинической практике, не является количественным. Таким образом, бактериологическая лаборатория не имеет возможности проводить количественную оценку выявленных микроорганизмов. В ряде случаев производится полуколичественная оценка роста микроорганизмов путем посева на сектора чашки Петри с помощью петли [9]. Однако для получения достоверной количественной оценки необходимо взятие биоматериала калиброванной петлей.

Чувствительность культурального метода исследования в диагностике БВ составляет 25–60 %, специфичность – около 90 % [67].

Культуральный метод исследования достаточно трудоемок и продолжителен по времени (до 7–10 дней), требует высокой квалификации врачей-бактериологов и строгого методического подхода к организации лаборатории, хранению и транспортировке биоматериала.

4.3. Качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Появление ПЦР позволило существенно расширить спектр определяемых во влагалище микроорганизмов. Данный метод позволяет выявить и накопить (амплифицировать) нуклеиновую кислоту микроорганизма без его выделения, что позволяет идентифицировать микроорганизмы, которые не могут быть культивированы в лабораторных условиях. Однако ПЦР в качественном варианте дает ответ на вопрос, присутствует или нет у данного пациента определенный микроорганизм. Этого достаточно при выявлении микроорганизмов в стерильных биологических жидкостях (моча, кровь, ликвор) или для обнаружения облигатно-патогенных микроорганизмов. Так, применение качественной ПЦР абсолютно оправдано для значимых облигатных патогенов [19].

Выявление условно-патогенных микроорганизмов, обитающих во влагалище, с помощью качественной ПЦР нецелесообразно. Исследования последних лет показали возможность присутствия в составе нормального микробиоценоза влагалища клинически здоровых женщин множества различных условно-патогенных микроорганизмов [36, 65, 86, 87]. Накапливаются данные о значении в вагинальной патологии полимикробных ассоциаций с различной степенью этиологической значимости ассоциантов [47]. Для оценки этиологической роли того или иного микроорганизма необходимо учитывать количество микробных клеток и его долю в общей бактериальной массе (ОБМ).

4.4. Количественная ПЦР – ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ)

Определение количества микробных клеток в пробе стало возможным благодаря появлению ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени – real-time PCR (ПЦР-РВ). Этот метод позволяет с высокой точностью не только выявить большинство участников вагинального микробиоценоза, но и определить их абсолютное количество. Таким образом, впервые появилась возможность расчета количества конкретного микроорганизма относительно суммы всех выявленных, что позволяет комплексно оценить состояние микробиоценоза и более точно определить этиологическую роль условно-патогенного агента в возникновении патологии у данного пациента.

ПЦР-РВ отличается от традиционного культурального исследования тем, что не требует особых условий по транспортировке и хранению биоматериала (причем без потери качества проводимого исследования), обладает высокой аналитической чувствительностью и специфичностью. Кроме того, длительность исследования гораздо ниже, чем у культурального метода – анализ проводится в течение рабочего дня, что дает возможность в максимально короткие сроки решить вопрос о начале проведения и объеме предполагаемой терапии.

На сегодняшний день имеется доступный отечественный набор реагентов для комплексной оценки вагинальной микробиоты методом ПЦР-РВ («Фемофлор» производства ДНК-технологии), а также разработаны критерии интерпретации полученных результатов [1], что позволяет реализовывать данный метод в клинической практике.

В зависимости от количества лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов выделяют четыре группы вагинального микробиоценоза – абсолютный нормоценоз, условный нормоценоз, умеренный дисбиоз и выраженный дисбиоз (рисунок 1.4). Микробиоценоз влагалища оценивают как абсолютный нормоценоз в случаях, когда лактобациллы составляют более 80 % ОБМ, а количество микроорганизмов-ассоциантов (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*) при этом составляет менее 10^4 геном-эквивалентов в 1 мл – ГЭ/мл (далее все количества микроорганизмов указаны в этих единицах), если же количество ассоциантов превышает указанный порог, то такой вариант микробиоценоза расценивают как условный нормоценоз. В случаях, когда доля лактобацилл составляет 20-80 % от ОБМ, микробиоценоз расценивали как умеренный дисбиоз. Если доля лактобацилл не превышает 20 % от ОБМ, микробиоценоз расценивают как выраженный дисбиоз.

5. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящей главе будут рассмотрены как нормальные, так и патологические варианты микробиоценоза влагалища с точки зрения диагностики методом ПЦР-РВ (с использованием теста Фемофлор). В последующих главах будут представлены различные варианты коррекции дисбиотических нарушений вагинальной микрофлоры. Решение о назначении и выборе метода терапии принимает только врач с учетом всей совокупности данных: анамнеза, клиники, данных микроскопического исследования и результатов теста Фемофлор. Стоит отметить, что коррекция дисбиоза влагалища проводится при условии отсутствия облигатных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*). В случае выявления одного из перечисленных микроорганизмов на первом этапе необходимо провести направленную антибактериальную терапию.

В таблице 5.1. представлены возможные варианты клинических состояний в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища по данным теста Фемофлор, микроскопии (в соответствии с классификацией Кира Е.Ф., 2001 [8]) и клинических данных.

Лабораторные критерии нормоценоза и дисбиоза

Критерием нормоценоза является преобладание лактобацилл в вагинальном микробиоценозе, доля которых составляет более 80 % от ОБМ.

Абсолютный нормоценоз – состояние, характеризующееся доминированием лактобацилл (доля более 80 % от ОБМ), ассоцианты микробиоценоза (*Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Candida spp.*) не определяются либо присутствуют в количестве менее 10^4 ГЭ/мл (рисунок 5.1). Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища. Данный вариант характерен для клинически здоровых женщин с нормальной микроскопической картиной (преобладание лактоморфотипа, отсутствие бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов, наличие единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток (см. рисунки в приложении). [2].

Сочетание абсолютного нормоценоза с промежуточным типом мазка (см. рисунки в приложении) может рассматриваться как вариант нормы при отсутствии клинических признаков патологии и не требует коррекции. При наличии жалоб или объективных признаков инфекционно-воспалительного процесса во влагалище рекомендуется углубленное обследование женщины для исключения облигатных патогенов, вирусов и экстрагенитальной патологии.

Таблица 5.1. Варианты клинических состояний в зависимости от состояния микробиотенноза влагалища по данным теста Фемофлор, микроскопии и клинических данных.

Доля лакто-бацилл	Доля УППМ/Преобладающая группа микроорганизмов	Количество ассоциантов микро-биотенноза	Лабораторное заключение Фемофлор	Данные микроскопии	Наличие клиниче репродуктивных планов, особых ситуаций (Нет ¹ , Да ²)	Клинический диагноз	Необходимость лечения
80–100 %		Отсутствуют или <10 ⁴ ГЭ/мл	Абсолютный нормотенноз	Нормотенноз	Нет	Физиологическая норма	Не требуется
80–100 %		<i>Ureaplasma spp</i> >10 ⁴ ГЭ/мл	Условный нормотенноз в присутствии <i>Ureaplasma spp.</i>	Нормотенноз	Нет	Вариант физиологической нормы	Не требуется
				Воспалительный или промежуточный тип мазка	Да	Хронический или подострый воспалительный процесс	Требуется
				Воспалительный или промежуточный тип мазка	Да или нет	Вагинит, ассоциированный с <i>Ureaplasma spp.</i>	Требуется
		<i>M. hominis</i> >10 ⁴ ГЭ/мл	Условный нормотенноз в присутствии <i>M. hominis</i>	Нормотенноз	Нет	Вариант физиологической нормы	Не требуется
				Воспалительный или промежуточный тип мазка	Да или нет	Вагинит, ассоциированный с <i>M. hominis</i> , острая или подострая форма	Требуется
		<i>Candida spp.</i> >10 ⁴ ГЭ/мл	Условный нормотенноз в присутствии <i>Candida spp.</i>	Нормальный	Нет	Вариант физиологической нормы	Не требуется
				Воспалительный тип мазка	Да или нет	Вульвовагинальный кандидоз, острая форма	Требуется
				Нормальный или промежуточный тип мазка	Да	Вульвовагинальный кандидоз, подострая форма или хроническое течение	Требуется

Доля лакто-бацилл	Доля УПМ/Преобладающая группа микроорганизмов	Количество ассоциантов микро-биоценоза	Лабораторное заключение Фемофлор	Данные микроскопии	Наличие клиники, ОАГА, репродуктивных планов, особых ситуаций (Нет ¹ , Да ²)	Клинический диагноз	Необходимость лечения
20–80 %	20–80 % / преобладают облигатные анаэробы (анаэробы)	Любое	Умеренный анаэробный дисбиоз	Нормальный или промежуточный тип мазка	Нет	Вариант физиологической нормы	Рекомендуется наблюдение в динамике
				Дисбиотический тип мазка	Нет	Бактериальный вагиноз, хроническое или бес-симптомное течение ³	Требуется
				Дисбиотический или промежуточный тип мазка	Да	Бактериальный вагиноз	Требуется
				Воспалительный тип мазка	Да или нет	Неспецифический вагинит, ассоциированный преимущественно с анаэробной или смешанной микрофлорой ⁴	Требуется
				Нормальный или промежуточный тип мазка	Нет	Вариант физиологической нормы	Не требуется
				Нормальный или промежуточный тип мазка	Да	Аэробный вагинит, подострая форма	Требуется
				Воспалительный тип мазка	Да или нет	Аэробный вагинит, острая форма	Требуется

Доля лакто-бацилл	Доля УПМ/Преобладающая группа микроорганизмов	Количество ассоциантов микро-биоценоза	Лабораторное заключение Фемофлор	Данные микроскопии	Наличие клиники, ОАГА, репродуктивных планов, особых ситуаций (Нет ¹ , Да ²)	Клинический диагноз	Необходимость лечения
20–80 %	20–80 % / анаэробы >10 % аэробы > 10 %	Любое	Умеренный смешанный (аэробно-анаэробный) дисбиоз	Нормальный или промежуточный тип мазка Дисбиотический тип мазка	Нет	Вариант физиологической нормы Бактериальный вагиноз, хроническое или бес-симптомное течение ³	Не требуется Требуется
				Дисбиотический или промежуточный тип мазка	Да	Бактериальный вагиноз	Требуется
				Воспалительный тип мазка	Да или нет	Неспецифический вагинит, обусловленный смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой	Требуется
0–20 %	80–100 % преобладают анаэробы	Любое	Выраженный анаэробный дисбиоз	Дисбиотический или промежуточный тип мазка Воспалительный тип мазка	Да или нет	Бактериальный вагиноз	Требуется
					Да или нет	Неспецифический вагинит, обусловленный преимущественно анаэробной микрофлорой или смешанной микрофлорой ⁴	Требуется
0–20 %	80–100 % преобладают аэробы	Любое	Выраженный аэробный дисбиоз	Промежуточный, дисбиотический или воспалительный тип мазка	Да или нет	Аэробный вагинит	Требуется

Доля лакто-бацилл	Доля УПМ/Преобладающая группа микроорганизмов	Количество ассоциантов микро-биоценоза	Лабораторное заключение Фемофлор	Данные микроскопии	Наличие клиники, ОАГА, репродуктивных планов, особых ситуаций (Нет ¹ , Да ²)	Клинический диагноз	Необходимость лечения
0–20 %	80–100 % анаэробы >10% аэробы > 10 %	Любое	Выраженный смешанный (аэробно-анаэробный) дисбиоз	Дисбиотический или промежуточный тип мазка	Да или нет	Бактериальный вагиноз	Требуется
				Воспалительный тип мазка	Да или нет	Неспецифический вагинит, обусловленный смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой	Требуется

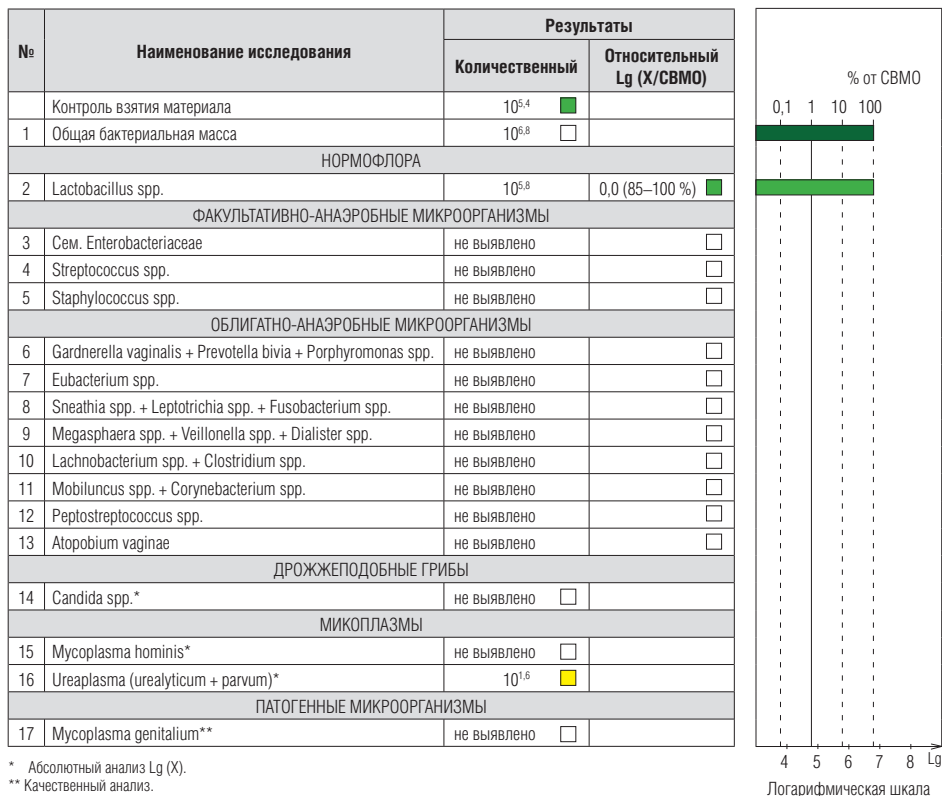
1 – «Нет» означает отсутствие всех перечисленных критериев.

2 – «Да» Означает наличие любого из перечисленных критериев.

3 – Данное состояние (умеренный дисбиоз и наличие «ключевых» клеток при микроскопии) может соответствовать бессимптомному БВ (при условии выполнения критериев Амселя).

4 – Под смешанной микрофлорой подразумевается присутствие генитальных микоплазм, грибов рода *Candida* в клинически значимом количестве, вирусов простого герпеса или папилломы.

Дисбиозом влагалища называют состояние, характеризующееся нарушением качественного и количественного состава микробиоты. В соответствии с критериями, предложенными для интерпретации результатов ПЦР-РВ [1], принято дифференцировать дисбиотические нарушения по степени выраженности на умеренный дисбиоз, при котором доля лактобацилл находится в диапазоне 20–80 % от ОБМ, и выраженный дисбиоз – состояние, характеризующееся снижением доли лактобацилл менее 20 % от ОБМ. В зависимости от преобладающей группы условно-патогенных микроорганизмов выделяют аэробные, анаэробные и смешанные аэробно-анаэробные дисбиозы.



* Абсолютный анализ Lg (X).

** Качественный анализ.

Рисунок 5.1. Пример протокола исследования вагинальной микробиоты в ПЦР-РВ.

Заключение: абсолютный нормоценоз.

6. КОРРЕКЦИЯ ВЫРАЖЕННЫХ ДИСБИОЗОВ ВЛАГАЛИЩА

Коррекции подлежат все варианты выраженных дисбиозов вне зависимости от этиологической принадлежности.

Цель коррекции – купирование клинических симптомов и восстановление нормоценоза.

Коррекция дисбиозов должна базироваться на следующих принципах:

- Специфичность и избирательность – выбор антибактериального или антисептического средства должен производиться с учетом доминирующей группы условно-патогенной микрофлоры;
- Безопасность – препараты для коррекции дисбиозов должны быть максимально безопасны в отношении собственной лактофлоры влагалища;
- Локальность – предпочтительно воздействие местными антибактериальными или антисептическими средствами;
- Дотация лактофлоры на завершающем этапе коррекции;
- Комплаентность – выбор препарата и пути введения с учетом индивидуальных потребностей женщины.

6.1. Коррекция выраженного анаэробного дисбиоза

Клинико-лабораторным синдромом, соответствующим выраженному анаэробному дисбиозу по данным ПЦР-РВ (тест Фемофлор), является БВ [10]. На рисунке 6.1 представлен пример протокола исследования вагинальной микробиоты у пациентки с выраженным анаэробным дисбиозом влагалища.

Показания к лечению – выраженный анаэробный дисбиоз является показанием для назначения лечения женщинам репродуктивного возраста вне зависимости от клинической картины.

Цель терапии – купирование клинических симптомов и восстановление нормоценоза.

Коррекция выраженного анаэробного дисбиоза и связанных с ним клинических проявлений **проводится в два этапа**:

- На первом этапе необходимо достичь значительного снижения количества и доли облигатных анаэробов в составе вагинального микробиоценоза.
- На втором этапе осуществляется восстановление популяции нормофлоры (лактобацилл), что является необходимым условием предупреждения рецидивов БВ [25].

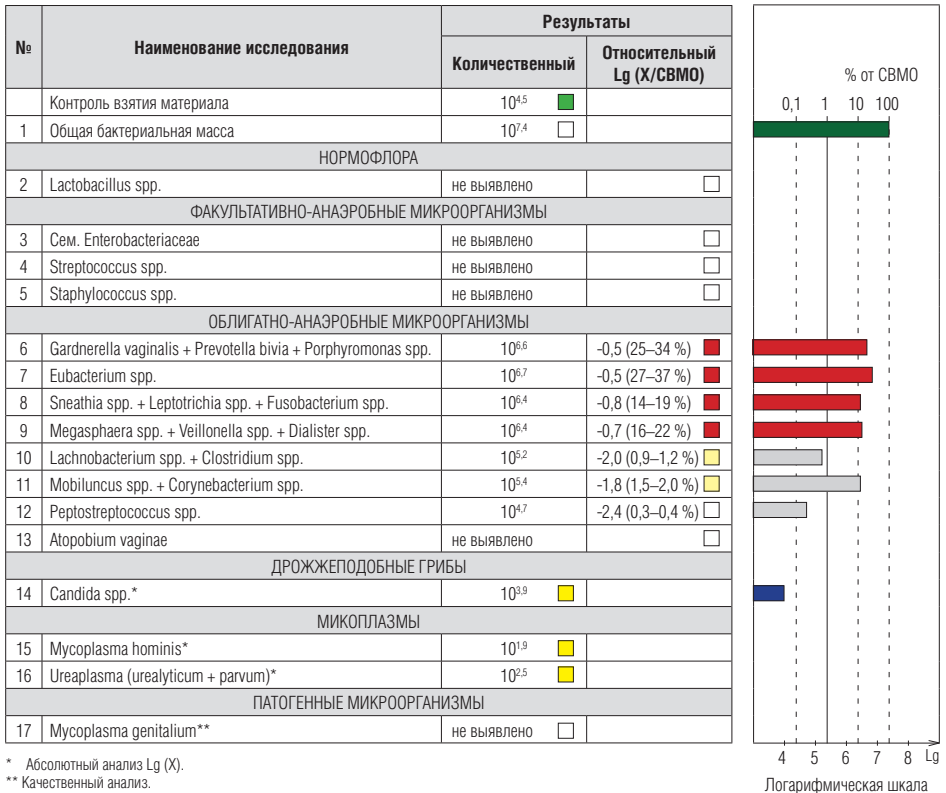


Рисунок 6.1. Пример протокола исследования вагинальной микробиоты в ПЦР-РВ.

Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз.

Рекомендуемые схемы лечения (один из указанных вариантов):

На первом этапе рекомендуется использование одной из схем в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных с бактериальным вагинозом Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Российского общества акушеров-гинекологов (Москва 2015) [18].

- клиндамицин, крем 2 % 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней (уровень доказательности А);
- метронидазол, гель 0,75 % 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 5 дней (уровень доказательности А);
- метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (уровень доказательности А);

- тинидазол 2,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 3 дней (уровень доказательности А).

Альтернативные схемы лечения (один из указанных вариантов):

- клиндамицин, овули 100 мг интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 3 дней (уровень доказательности В);
- клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней (уровень доказательности В);
- тинидазол 1,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней (уровень доказательности А).

Обоснованность применения клиндамицина связана с возрастанием этиологической роли устойчивого к метронидазолу *Atopobium vaginae* в развитии рецидивирующих форм БВ [12]. При этом диагностика его возможна только методом ПЦР-РВ.

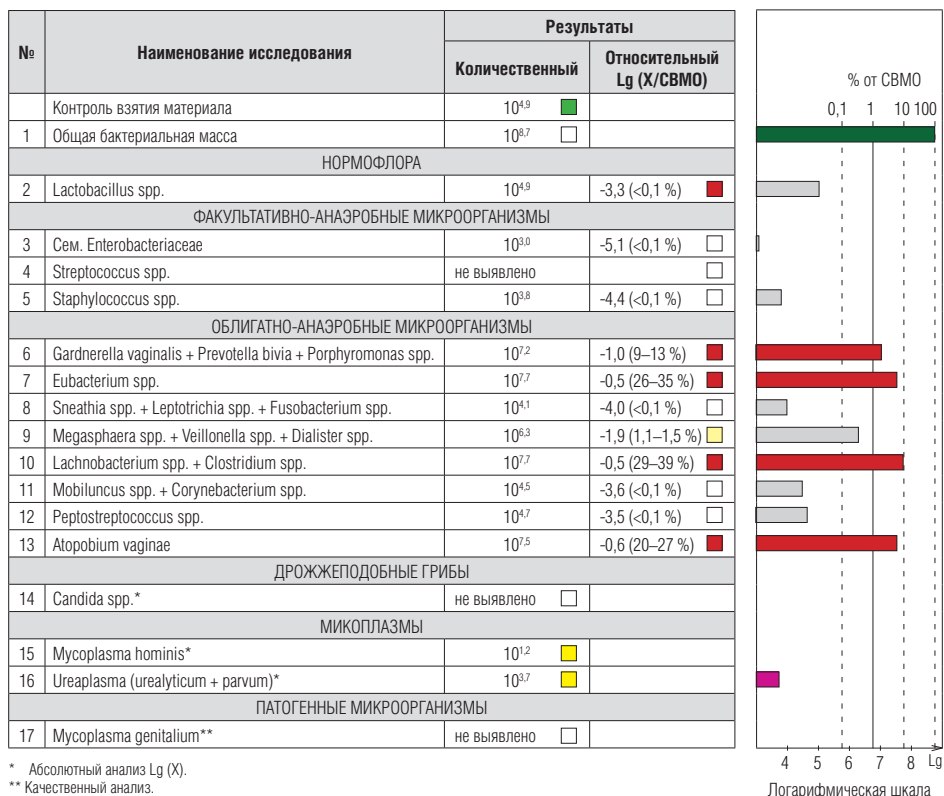
Выраженный анаэробный дисбиоз с высоким содержанием *A. vaginae* (рисунок 6.2) является особым состоянием, часто определяется при длительном, рецидивирующем течении БВ и требует назначения антибактериальных препаратов, к которым данный возбудитель чувствителен.

Препаратом выбора при данной форме дисбиоза является клиндамицин, назначаемый в виде крема или вагинальных суппозиторий **по одной из схем:**

- клиндамицин, крем 2 % 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней (уровень доказательности А);
- клиндамицин, овули 100 мг интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 3 дней (уровень доказательности В).

Препарат также активен в отношении широкого спектра микроорганизмов, выявляемых как при БВ, так и при аэробном вагините (*Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* (исключая *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Bacteroides spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.* и *Actinomyces israelii*).

NB! Использование метронидазола и иных производных нитроимидазолов при выявлении *A. vaginae* категорически не рекомендуется



* Абсолютный анализ Lg (X).
** Качественный анализ.

Рисунок 6.2. Пример протокола исследования вагинальной микробиоты в ПЦР-РВ.

Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз, Atopobium vaginae присутствует в значительном количестве.

На втором этапе целесообразно использование пробиотиков, содержащих ацидофильные лактобациллы, или препаратов, закисляющих среду влагалища, что способствует восстановлению собственной микробиоты. Терапия пробиотиками начинается через 2–3 дня после окончания антибактериального лечения. За это время происходит элиминация из влагалища или организма антибактериальных средств [16].

В настоящее время предлагается широкий спектр пробиотиков для местного и перорального применения. Выбор конкретного препарата зависит от индивидуальных потребностей женщины и должен быть с ней согласован.

Местные формы пробиотиков:

- «Экофемин» – содержит *Lactobacillus acidophilus* 10⁹ КОЕ.
 - ▶ Лечебная доза: 1 вагинальная капсула 2 раза в день (утром и вечером) в течение 6 дней.
 - ▶ Профилактическая доза: 1 вагинальная капсула на ночь в течение 3–7 дней.
- «Лактожиналь» – содержит *Lactobacillus casei rhamnosus* 10⁸ КОЕ.
 - ▶ Лечебная доза: по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней или по 1 капсуле ежедневно в течение 14 дней.
 - ▶ Профилактическая доза: 1 капсуле ежедневно не более 21 дня.
- «Лактонорм» – содержит *Lactobacillus acidophilus* 10⁸ КОЕ.
 - ▶ Лечебная доза: 1 вагинальная капсула 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 дней.
 - ▶ Профилактическая доза: 1 вагинальная капсула на ночь в течение 7–14 дней.

Возможно применение **комбинированных препаратов для местного восстановления нормофлоры**, содержащих помимо пробиотических бактерий микродозы эстрогенов. Данная группа препаратов оказывает комплексное действие на микробиоценоз влагалища: нормализует количество лактобацилл, восстанавливает вагинальный эпителий благодаря микродозам эстриола [15].

- «Гинофлор Э» – содержит *Lactobacillus acidophilus* 10⁸ КОЕ, эстриол (0,3 мг):
 - ▶ Лечебная доза: по 1–2 вагинальные таблетки ежедневно на протяжении 6–12 дней.
 - ▶ Профилактическая доза: при лечении эстрогензависимых атрофических вагинитов в постменопаузе по 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза составляет 1 вагинальная таблетка 1–2 раза в неделю.
- «Триожиналь» – содержит *Lactobacillus casei rhamnosus* 10⁸ КОЕ, эстриол (0,2 мг) и прогестерон (2 мг):
 - ▶ Лечебная доза: 2 капсулы 1 раз/сутки в течение 20 дней до облегчения симптомов, затем по 1 капсуле/сутки не дольше 3 месяцев.

Пробиотические препараты для перорального приема

В последние годы активно рекомендуется пероральный прием капсул с лактобациллами для опосредованного восстановления микрофлоры влагалища. Помимо удобства для женщины дополнительным бонусом использования таких средств является одновременное оздоровление микробиоты толстой кишки и ампулы прямой кишки, которая является резервуаром облигатно анаэробной флоры и грамотрицательных бактерий.

Рекомендуемые препараты:

- «Вагилак» – содержит *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* в суммарном количестве не менее 10^9 КОЕ бактерий.
 - ▶ Лечебная доза: по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель.
 - ▶ Профилактическая доза: по 1 капсуле в день в течение 2–4 недель.
- «Экофемин Флораваг» – содержит *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis* в суммарном количестве не менее 10^9 КОЕ бактерий.
 - ▶ Лечебная доза: по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 недель.
 - ▶ Профилактическая доза: по 1 капсуле в день в течение 4 недель.

6.2. Коррекция выраженного аэробного дисбиоза

Клиническим проявлением аэробного дисбиоза является АВ, для которого характерно наличие классических симптомов воспаления слизистой влагалища, экзоцервикса и вульвы (гиперемия, эрозии слизистых, патологические бели, жалобы на дискомфорт, зуд, выделения из половых путей). При микроскопии определяется воспалительный тип мазка (см. рисунки в приложении).

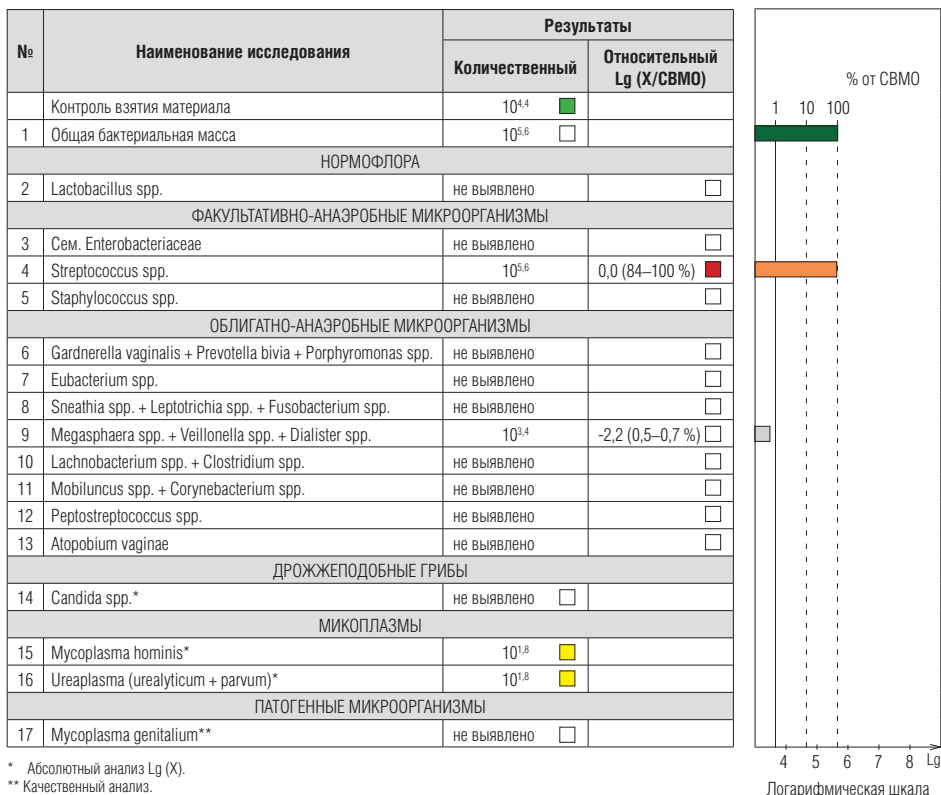
Выраженный аэробный дисбиоз, ассоциированный преимущественно со стрептококками (рисунок 6.3)

Для эффективного лечения АВ, вызванного смешанной флорой, в настоящее время можно использовать комбинированные препараты, обладающих широким спектром противомикробной, противогрибковой и противопротозойной активности, поскольку этиологическая структура урогенитальных заболеваний представлена разнообразными микроорганизмами в различных сочетаниях.

Этим критериям соответствует комплексный препарат «**Тержинан**», в состав которого входят:

- Тернидазол (200 мг), который воздействует на анаэробный компонент микрофлоры влагалища;
- Нистатин (100000 МЕ), антимикотик, подавляющий рост дрожжеподобных грибов;
- Неомицина сульфат (100 мг), антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий;
- Преднизолон (3 мг), дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое, противоэкссудативное действие.

Схема применения – по 1 вагинальной таблетке в течение 10 дней.



* Абсолютный анализ Lg (X).
 ** Качественный анализ.

Рисунок 6.3. Пример протокола исследования вагинальной микрофлоры в ПЦР-РВ.

Заключение: выраженный аэробный дисбиоз, обусловленный преобладанием Streptococcus spp.

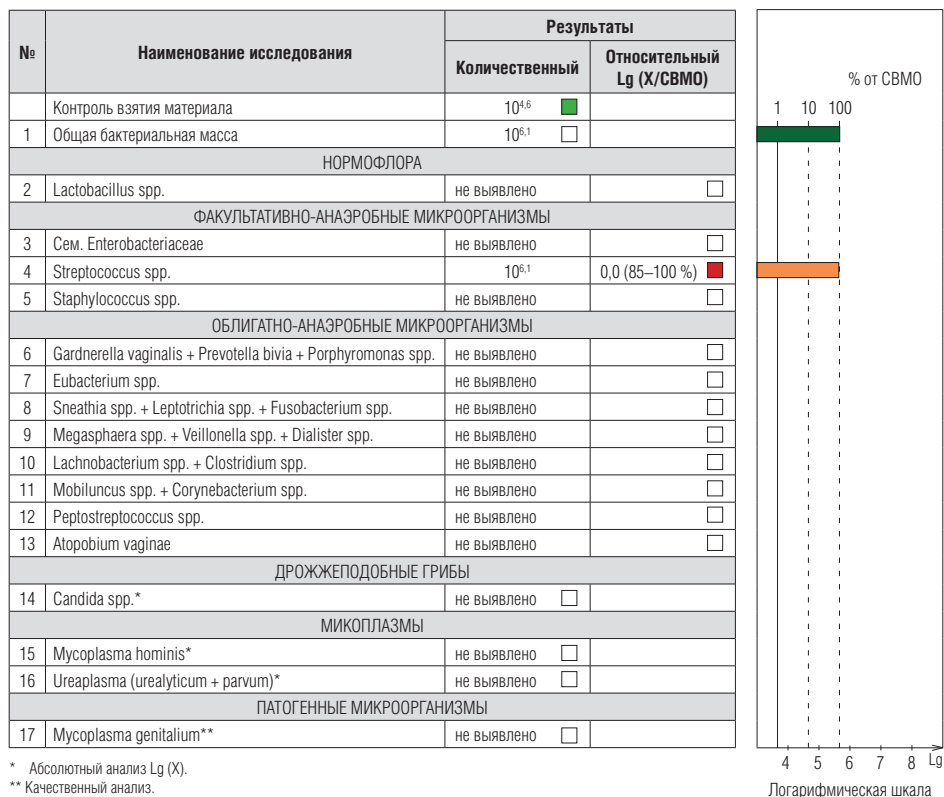
NB! Препарат не разрешен к применению в 1-м триместре беременности.

Выраженный аэробный дисбиоз, ассоциированный преимущественно с энтеробактериями (рисунок 6.4)

В случаях, когда условно-патогенная микрофлора представлена преимущественно грамотрицательными бактериями – *Enterobacteriaceae spp.*, альтернативой может являться комплексный препарат «Полижинакс», содержащий:

- Неомицина сульфат (35000 МЕ), антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий;
- Полимиксина В сульфат (35000 МЕ); антибиотик, активный преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий;
- Нистатин (100000 МЕ), антимикотик, подавляющий рост дрожжеподобных грибов.

Схема применения – по 1 вагинальной таблетке в течение 10 дней.



* Абсолютный анализ Lg (X).

** Качественный анализ.

Рисунок 6.4. Пример протокола исследования вагинальной микрофлоры в ПЦР-РВ.

Заключение: выраженный аэробный дисбиоз, обусловленный *Enterobacteriaceae* spp.

NB! Препарат не разрешен к применению в период беременности и лактации.

При отсутствии лактобацилл целесообразно проведение второго этапа — использование пробиотических препаратов, содержащих лактобациллы, для восстановления микробиоты влагалища.

6.3. Коррекция выраженного смешанного дисбиоза

Клинически выраженный смешанный (аэробно-анаэробный) дисбиоз может проявляться и как БВ, и как АВ. Аналогично другим вариантам дисбиоза лечение осуществляется **в два этапа**: элиминация УПМ на первом и восстановление лактофлоры на втором. В отсутствие *A. vaginae* пациентке может быть рекомендован один из комплексных препаратов, содержащих производные нитроимидазола («**Тержинан**»).

При выявлении *A. vaginae* препаратами выбора являются **клиндамицин** (см. раздел лечения анаэробного дисбиоза) или **нифурател**.

Рекомендуемые схемы лечения

- «**Макмирор**» таблетки — содержат нифурател (200 мг), антибактериальный препарат, производное нитрофурана. Оказывает антибактериальное, противопротозойное и противогрибковое действие.
 - ▶ **Схема применения** — по 1 табл. 3 раза в день после еды в течение 7 дней.
- «**Макмирор комплекс**», свечи или крем для вагинального применения, который содержат: нифурател (500 мг в 1 свече или 10 г в 100 г крема) и нистатин (200000 МЕ в 1 свече или 4 млн. МЕ в 100 г крема), обладающий противогрибковым действием.
 - ▶ **Схема применения** — по 1 суппозиторию или 2,5 крема 1–2 раза в день в течение 8 дней.

6.4. Применение местных антисептических препаратов при коррекции дисбиоза влагалища

В настоящее время с учетом растущих показателей антибиотикорезистентности целесообразно применять средства из группы антисептиков. На сегодняшний день хорошо изучены местные антисептики хлоргексидин («**Гексикон**»), повидон-йод («**Бетадин**») и деквалиния хлорид («**Флуомизин**»).

«**Гексикон**» (хлоргексидин) воздействует на широкий спектр микроорганизмов, вызывающих аэробный и анаэробный дисбиоз влагалища. При этом не ока-

зывает негативного влияния на лактобациллы и бифидобактерии и не приводит к изменению pH влагалища.

Схема применения – по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, в течение 7–10 дней.

«**Флуомизин**» (деквалиния хлорид) – антисептик с антибактериальной и антимикотической активностью. Растворение во влагалище 1 вагинальной таблетки препарата обеспечивает концентрацию антисептика, в 3–4 раза превышающую минимальную ингибирующую дозировку для большинства патогенов.

Схема применения – по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки в течение 6 дней.

NB! Важно отметить, что «Гексикон» и «Флуомизин» разрешены к использованию во всех триместрах беременности и период лактации.

«**Бетадин**», действующим началом в котором является повидон-йод, обладающий бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, вирусов, простейших, грибов.

Схема применения – при остром вагините по 1–2 свече в сутки в течение 7 дней; при хроническом и подостром вагините по 1 свече в сутки в течение 14 дней.

NB! Препарат не рекомендуется с 3 месяца беременности и в период лактации.

6.5. Немедикаментозная коррекция дисбиоза влагалища с помощью кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора хлоргексидина

Повсеместное распространение устойчивости к антимикробным препаратам среди патогенных для человека бактерий и бактерий, ассоциированных с развитием дисбиотических процессов (в том числе во влагалище), требует поиска новых терапевтических подходов для борьбы с бактериальными заболеваниями. Устойчивость к антибиотикам и антисептикам опосредована не только появлением генетически устойчивых клонов бактерий, но и формированием биопленок, экзополисахаридный матрикс которых защищает бактерий от проникновения антимикробного препарата внутрь данной биопленки [28]. В то же время, ассоцииро-

ванные с дисбиозом влагалища бактерии формируют биопленки на поверхности вагинального эпителия [71, 72, 73].

С другой стороны, применяемые для коррекции дисбиоза влагалища антибиотики противопоказаны некоторым категориям пациенток, например, беременным. Помимо этого, системное применение имидазолов и клиндамицина может привести к развитию дисбиотических нарушений кишечника.

В качестве действенной альтернативы антибиотикам для коррекции дисбиоза предлагается использовать санацию влагалища кавитированным раствором хлоргексидина или других антисептиков [13]. Обработка жидкостей низкочастотным ультразвуком (ультраозвучивание) приводит к формированию многочисленных микропузырьков (данный феномен называют кавитацией). При схлопывании пузырьков на границе сред выделяется кинетическая энергия. Она, в свою очередь, создает микро-массажное действие на эпителий, разрушает внеклеточный матрикс бактериальных биопленок, оказывает иммуномодулирующее действие. Кроме того, в результате распада молекул воды образуются активные формы кислорода, являющиеся губительными для многих анаэробных бактерий [14]. Данная процедура не приводит к элиминации отдельных видов вагинальных лактобацилл и значительно увеличивает относительную долю лактофлоры в микробиоценозе [4, 13].

Схемы коррекции дисбиоза с помощью кавитированного низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ) раствора хлоргексидина.

В качестве антисептика может применяться 0,05 % водный раствор хлоргексидина биглюканата. Обработку влагалища 0,05 % раствором кавитированного НЧУЗ хлоргексидина проводят с помощью кавитационного аппарата АУЗХ-100 (Фотек, Россия) в соответствии с руководством [11]: время воздействия – 1–2 минуты, мощность – 6–8 единиц, объем используемого раствора – 150–200 мл. Количество обработок влагалища зависит от исходного состояния микробиоценоза и клинической картины заболевания и обычно составляет от 3 до 7 процедур. После серии орошений возможно назначение курса пробиотических препаратов с целью восстановления нормофлоры.

7. КОРРЕКЦИЯ УМЕРЕННЫХ ДИСБИОЗОВ ВЛАГАЛИЩА

Решение о необходимости коррекции умеренных дисбиотических нарушений принимается с учетом клинической ситуации, например, планирование беременности у женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом или подготовка к вагинальному оперативному лечению. В остальных случаях умеренный дисбиоз может рассматриваться как вариант нормы или переходящее состояние, не требующее лечения [3].

Если клиническая ситуация требует назначения коррекции, то предпочтительно использование местных антисептиков, немедикаментозных методов (орошение кавитированными низкочастотным ультразвуком растворами). Индивидуализированная терапия проводится с учетом необходимости восстановления pH влагалища, популяции лактобацилл, функции и трофики вагинального эпителия.

Для поддержания кислой среды во влагалище применяют препараты, содержащие аскорбиновую («**Вагинорм С**») и молочную кислоты («**Фемилекс**», «**Лактагель**»).

Схемы применения:

- **Вагинорм С** (250 мг аскорбиновой кислоты в 1 вагинальной таблетке) – по 1 таблетке в день в течение 6 дней;
- **Фемилекс** (100 мг молочной кислоты в 1 вагинальном суппозитории) – по 1 суппозиторию в день в течение 10 дней;
- **Лактагель** (225 мг молочной кислоты + гликоген в 1 тубике геля) – по 1 тубику 1 раз в день в течение 7 дней.

NB! Препараты, закисляющие вагинальную среду, не рекомендуется применять при инфекциях, сочетанных с *Candida spp.*, и при планировании зачатия естественным путем.

Для восстановления популяции собственных лактобацилл используют пробиотические препараты для местного или перорального приема (см. раздел по коррекции выраженного анаэробного дисбиоза).

У женщин с низким эстрогеновым фоном (перименопауза) показано локальное применение эстрогенов для восстановления функции и трофики вагинального эпителия. Комплексные препараты, содержащие эстриол («**Триожиналь**», «**Гинофлор Э**»), обеспечивают созревание и слущивание вагинального эпителия, что облегчает колонизацию влагалища лактобациллами. [15].

8. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ

Генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *M. hominis*) относятся к условно-патогенным микроорганизмам и могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры урогенитального тракта. Исключением является *M. genitalium*, которую рассматривают как облигатный патоген.

Патогномичных симптомов урогенитальной микоплазменной инфекции нет. Однако они могут быть причиной невынашивания беременности, бесплодия, хронического эндометрита, формирования плацентарной недостаточности, высокой перинатальной заболеваемости. [56, 81, 82].

Генитальные микоплазмы могут персистировать во влагалище как при нормоценозе, так и при дисбиотических состояниях. При этом *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл достоверно чаще встречается при сохраненной доле лактофлоры (нормоценозе), а *M. hominis* чаще сопутствует анаэробному дисбиозу [6].

Показания к лечению

Решение о назначении этиотропной терапии при обнаружении генитальных микоплазм принимается при наличии клиники инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта, отягощенного акушерского анамнеза (бесплодие, невынашивание беременности, перинатальные потери). Перед началом терапии следует исключить присутствие облигатно патогенных репродуктивно значимых возбудителей: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*.

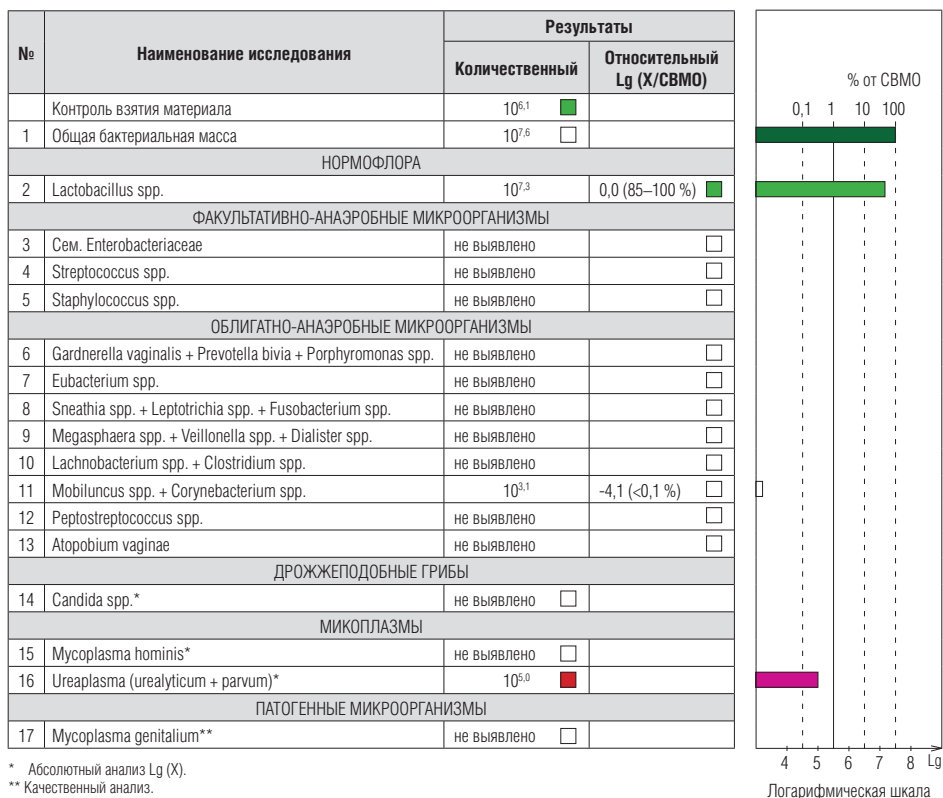
При выявлении *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* в количестве менее 10^4 ГЭ/мл и при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы лечение не проводится.

Половые партнёры лиц, инфицированных *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовых органов (при исключении иной этиологии данного воспалительного процесса).

8.1. Лечение патологии, ассоциированной с *Ureaplasma spp.*, при условном нормоценозе влагалища (рисунок 8.1 и рисунок 8.2).

Условный нормоценоз – вариант микробиоценоза влагалища, характеризующийся доминированием лактобацилл (доля более 80 % от ОБМ) в присутствии ассоциантов микробиоценоза (*Ureaplasma spp.*, *M. hominis*, *Candida spp.*) в количестве более 10^4 ГЭ/мл [1].

Цель терапии – клиническое выздоровление, ликвидация лабораторных признаков воспаления. Эрадикация генитальных микоплазм не является требованием к результатам лечения. (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальными заболеваниями, вызванными *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, Москва 2015 г [18]).



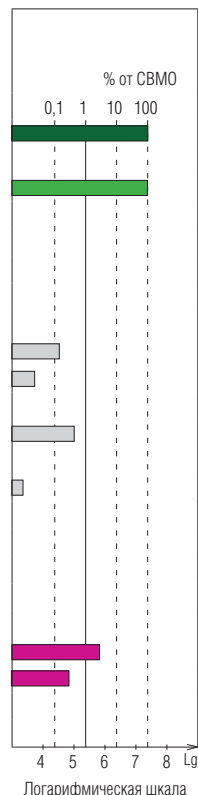
* Абсолютный анализ Lg (X).

** Качественный анализ.

Рисунок 8.1. Пример протокола исследования вагинальной микрофлоры в ПЦР-РВ.

Заключение: условный нормоценоз, ассоциированный с *Ureaplasma spp.*

№	Наименование исследования	Результаты	
		Количественный	Относительный Lg (X/СВМО)
	Контроль взятия материала	10 ^{4,6}	■
1	Общая бактериальная масса	10 ^{7,3}	□
НОРМОФЛОРА			
2	Lactobacillus spp.	10 ^{7,3}	0,0 (82–100 %) ■
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
3	Сем. Enterobacteriaceae	не выявлено	□
4	Streptococcus spp.	не выявлено	□
5	Staphylococcus spp.	не выявлено	□
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
6	Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	10 ^{4,4}	-2,9 (<0,1 %) □
7	Eubacterium spp.	10 ^{3,7}	-3,6 (<0,1 %) □
8	Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.	не выявлено	□
9	Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.	10 ^{4,6}	-2,5 (0,3–0,4 %) □
10	Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.	не выявлено	□
11	Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.	10 ^{3,2}	-4,1 (<0,1 %) □
12	Peptostreptococcus spp.	не выявлено	□
13	Atopobium vaginae	не выявлено	□
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ			
14	Candida spp.*	не выявлено	□
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis*	10 ^{5,8}	■
16	Ureaplasma (urealyticum + parvum)*	10 ^{4,8}	■
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
17	Mycoplasma genitalium**	не выявлено	□



* Абсолютный анализ Lg (X).
 ** Качественный анализ.

Рисунок 8.2. Пример протокола исследования вагинальной микрофлоры в ПЦР-РВ.

Заключение: условный нормоценоз, ассоциированный с Ureaplasma spp. и Mycoplasma hominis.

Рекомендуемые схемы лечения:

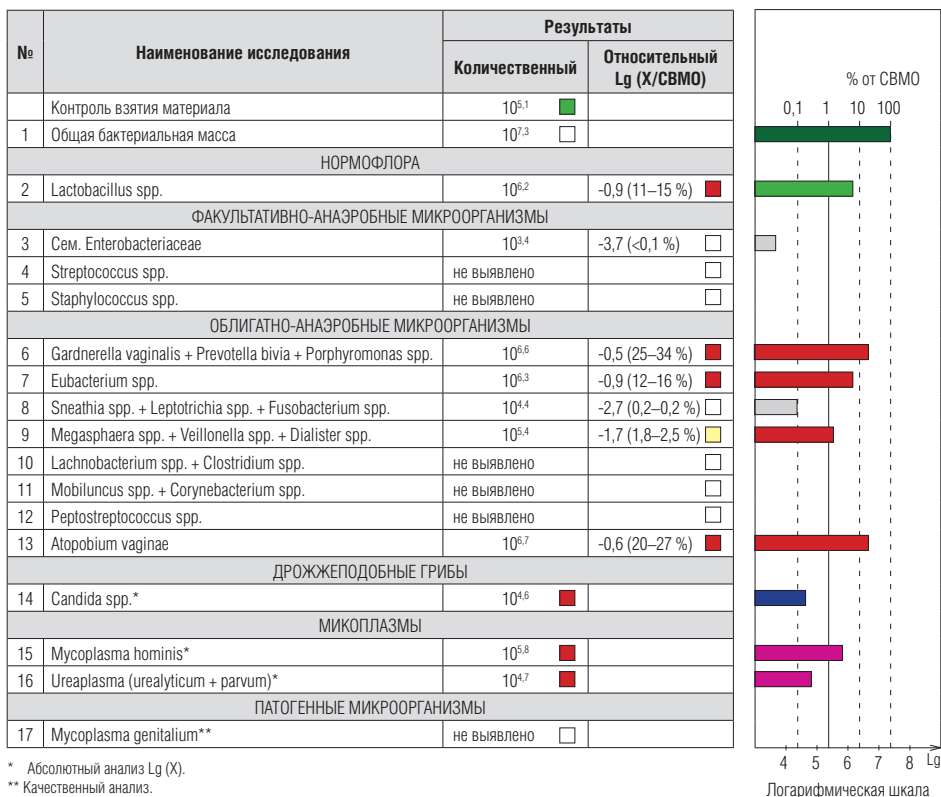
- доксицилина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней (уровень доказательности В);
- джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 10 дней (уровень доказательности В).

Особые ситуации: лечение беременных – джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней. С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии исключительно местными антисептическими препаратами не рекомендовано.

8.2. Коррекция дисбиозов при наличии *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*

Количество *M. hominis* как правило возрастает при анаэробном дисбиозе (рисунок 8.3), но вклад именно микоплазм в развитие патологического процесса до сих пор не уточнен. Высокие концентрации *M. hominis* при БВ увеличивают риск развития восходящей инфекции, эндометрита, послеродовых инфекций. При этом терапия таких смешанных инфекций направлена в первую очередь на купирование БВ [23].

При сочетанной инфекции, ассоциированной с облигатными анаэробами и генитальными микоплазмами, пациентка должна быть санирована по одной из рекомендованных выше схем лечения БВ с последующей оценкой клинической эффективности и определением количества *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*. При сохранении клинических признаков воспалительного процесса и высокой концентрации генитальных микоплазм далее назначают системную терапию (по одной из выше приведенных схем) для их элиминации.



* Абсолютный анализ Lg (X).

** Качественный анализ.

Рисунок 8.3. Пример протокола исследования вагинальной микрофлоры в ПЦР-РВ.

Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз, *A. vaginae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* и *Candida spp.* в клинически значимом количестве.

9. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГРИБАМИ РОДА *Candida*

В настоящее время выделяют неосложненный и осложненный вульвовагинальный кандидоз (ВВК) (CDC, 2015 – Центр по контролю и профилактике заболеваний США). Неосложненный ВВК предполагает впервые выявленный или спорадически (менее 4 раз в год) возникающий ВВК с умеренными проявлениями вагинита у женщин без сопутствующих факторов риска, сопровождающихся подавлением иммунитета (сахарный диабет, прием цитостатиков, глюкокортикоидов и др.), вызванный *C. albicans*.

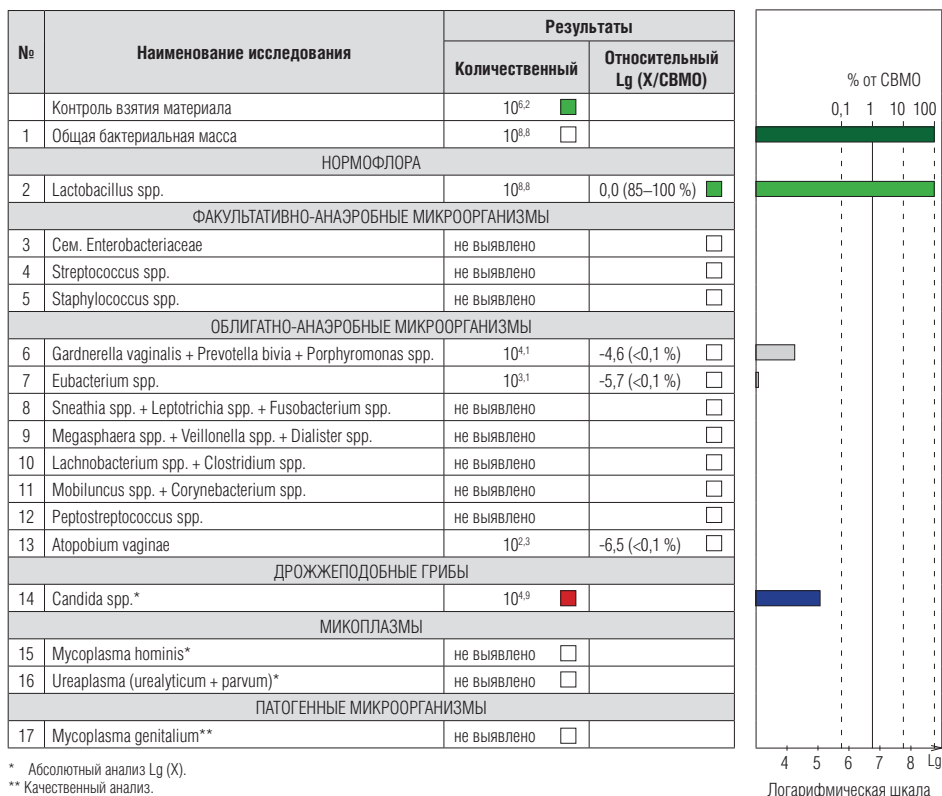
Диагноз осложненного ВВК следует ставить при наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита (покраснение, отек, изъязвления, трещины слизистых и кожи перианальной области), или если эпизоды кандидоза возникают 4 раза и более в год (рецидивирующий ВВК). Также считается осложненным ВВК при выявлении *C. non-albicans* и в присутствии факторов риска, ассоциированных со снижением иммунитета (сахарный диабет, терапия цитостатиками, глюкокортикоидами).

Показания к лечению: установленный на основании клинической картины и лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза.

9.1. Лечение патологии, ассоциированной с *Candida spp.*, при условном нормоценозе влагалища

На рисунке 9.1 представлен протокол исследования вагинальной микробиоты методом ПЦР-РВ, типичный для вульвовагинального кандидоза. Микроскопическая картина обычно соответствует критериям специфического вагинита (лейкоциты более 10 или ИВ более 1, наличие псевдомицелия и бластоспор дрожжеподобных грибов) (см. рисунок в приложении).

Цель терапии – клиническое выздоровление, нормализация лабораторных показателей (отсутствие или значительное снижение количества грибов в тесте Фемофлор), профилактика послеродовых и послеоперационных осложнений.



* Абсолютный анализ Lg (X).
** Качественный анализ.

Рисунок 9.1. Пример протокола исследования вагинальной микрофлоры в ПЦР-РВ.

Заключение: условный нормоценоз, ассоциированный с Candida spp.

Рекомендуемые схемы лечения кандидоза вульвы и вагины (один из предложенных вариантов):

- натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней;
- клотримазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней или 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней;
- клотримазол, крем 1 % 5 г интравагинально 1 раз в сутки перед сном в течение 7-14 дней;
- итраконазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней;
- миконазол, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней;

- бутаконазол, 2 % крем 5 г интравагинально 1 раз в сутки перед сном однократно;
- флуконазол 150 мг перорально однократно;
- итраконазол 200 мг перорально 1 раз в день в течение 3 дней.

При наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита рекомендовано увеличение длительности интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10–14 дней или увеличение дозы флуконазола: 150 мг перорально дважды с промежутком в 72 часа.

Лечение хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза

Лечение хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза проводится в два этапа. Целью первого этапа является купирование рецидива заболевания. Для этого используются схемы лечения, указанные выше. При хроническом рецидивирующем урогенитальном кандидозе, вызванном чувствительными к азолам *Candida spp.*, рекомендовано применение местнодействующих азольных препаратов курсом до 14 дней или флуконазола: 150 мг перорально трижды с интервалами в 72 часа. При выявлении *C. non-albicans* целесообразно лечение натамицином: 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6–12 дней.

После достижения клинического и микробиологического эффекта рекомендуется второй этап терапии – поддерживающей, в течение 6 месяцев **одним из препаратов**:

- натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю;
- клотримазол, вагинальная таблетка 500 мг один раз в неделю;
- флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю.

При развитии рецидивов заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам терапии отдельного эпизода, если рецидивы развивались более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии.

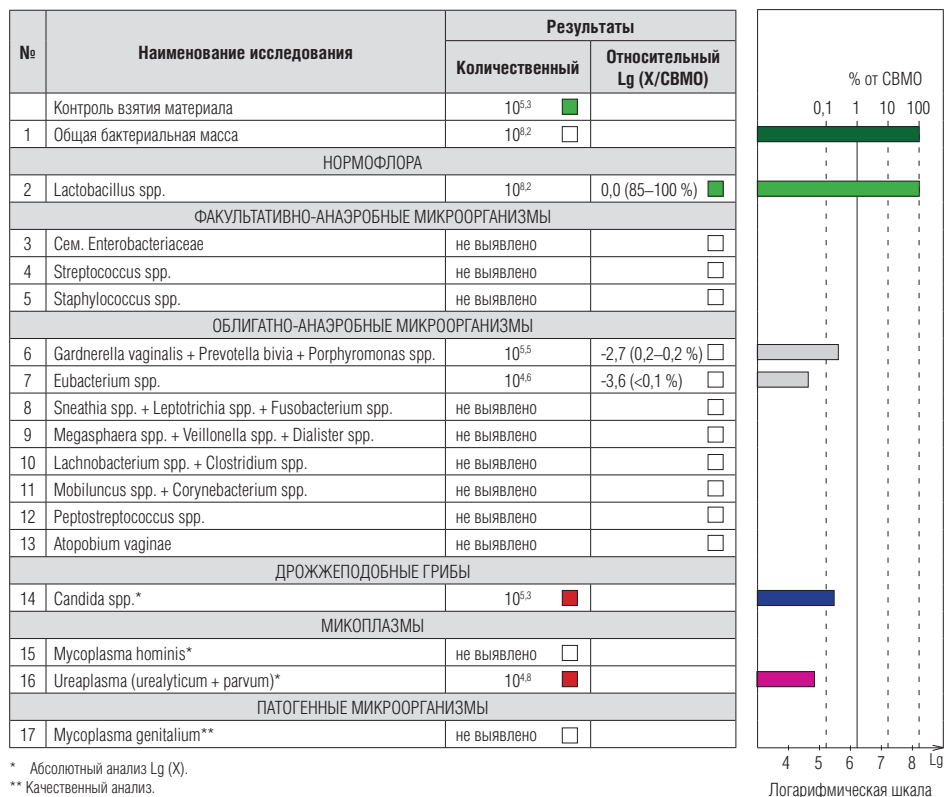
Особая ситуация – лечение беременных.

Для лечения беременных применяют **местнодействующие антимикотические средства (одна из указанных схем)**:

- натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 3–6 дней (разрешен к применению с 1-го триместра беременности);
- клотримазол, вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со 2-го триместра беременности);
- клотримазол, 1 % крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению со 2-го триместра беременности).

9.2. Лечение патологии, ассоциированной с *Candida spp.* и *Ureaplasma spp.*, при условном нормоценозе влагалища

Данный вариант состояния микробиоценоза влагалища (рисунок 9.2) при наличии признаков воспалительного процесса гениталий требует применения комбинированной терапии, основанной на приведенных выше принципах санации при изолированных формах условного нормоценоза, ассоциированного с *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.*



* Абсолютный анализ Lg (X).

** Качественный анализ.

Рисунок 9.2. Пример протокола исследования вагинальной микробиоты в ПЦР-РВ.

Заключение: условный нормоценоз, ассоциированный с Ureaplasma spp и Candida spp.

9.3. Коррекция дисбиозов при наличии *Candida spp.*

Значительные сложности возникают при лечении смешанных инфекций влагалища. Сочетание анаэробного дисбиоза (БВ) и грибов рода *Candida* в количестве более 10^4 ГЭ/мл требует назначения комбинированных препаратов, эффективных в отношении обеих групп микроорганизмов.

Рекомендуемые варианты лечения (одна из предложенных схем):

- «Нео-Пенотран» (с содержанием 500 мг метронидазола и 100 мг нитрата миконазола);
- «Нео-Пенотран Форте» (метронидазол – 750 мг, миконазола нитрата – 200 мг);
- «Клион Д», вагинальная форма, сочетающая также метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, обладающий фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*, бактерицидной активностью против грамположительных кокков, бактероидов, антипротозойной активностью против трихомонад. Такая комбинация усиливает антибактериальную эффективность метронидазола благодаря аддитивному действию миконазола и предупреждению развития кандидозной инфекции.

Особый случай – анаэробный дисбиоз, ассоциированный с *A. vaginae* и сопровождающийся присутствием грибов рода *Candida* в клинически значимом количестве (рисунок 9.3)

Присутствие *A. vaginae* требует назначения **клиндамицина**, который подавляет не только широкий спектр условно-патогенных микроорганизмов, но и лактобациллы, и создает тем самым условия для развития ВВК. Препаратом выбора может являться Макмирор, демонстрирующий активность к широкому спектру микроорганизмов, включая *Candida spp.* и *A. vaginae*.

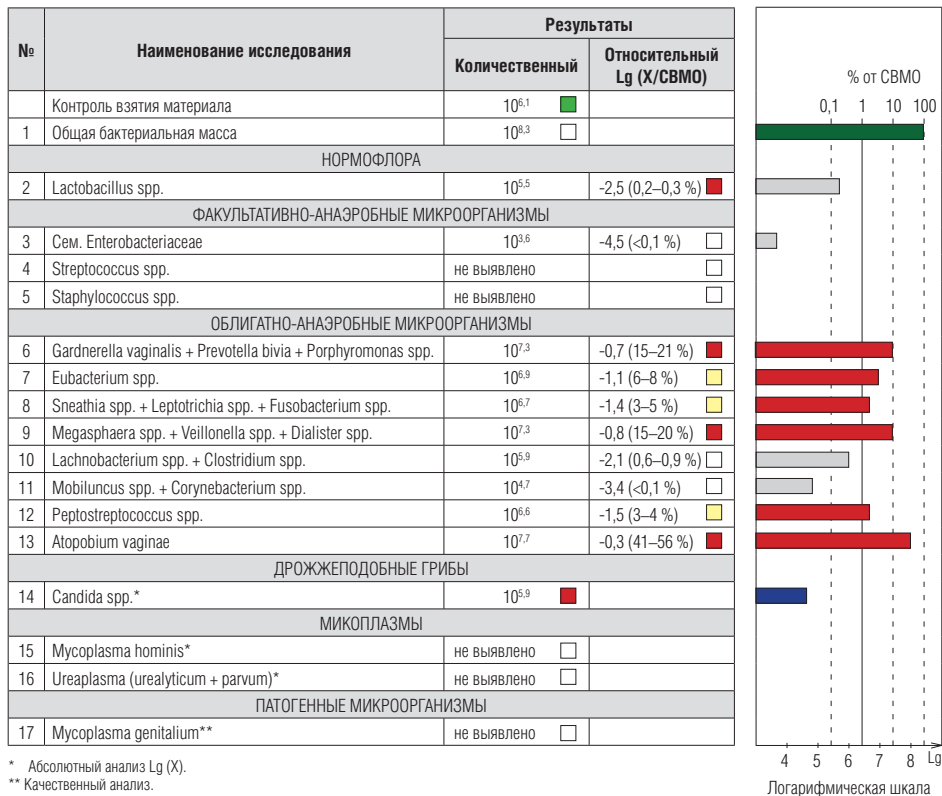
Рекомендуемые схемы лечения (одна из предложенных схем):

- Макмирор таблетки: по 1 табл. 3 раза в день после еды в течение 7 дней;
- Макмирор интравагинально: перед сном – по 1 суппозиторию или 2,5 г крема 1–2 раза в день в течение 8 дней.

Альтернативой может являться вагинальный крем «Клиндацин Б пролонг», в 100 мг которого содержится 2 мг бутоконазола, который обладает фунгицидной активностью; 2 мг клиндамицина.

Схема лечения: интравагинально с помощью аппликатора вводится по 5 г 1 раз в сутки в течение минимум 3 дней.

Назначение пробиотических препаратов на втором этапе лечения проводится с учетом результатов контрольного исследования вагинального микробиоценоза.



* Абсолютный анализ Lg (X).
** Качественный анализ.

Рисунок 9.3. Пример протокола исследования вагинальной микробиоты в ПЦР-РВ.

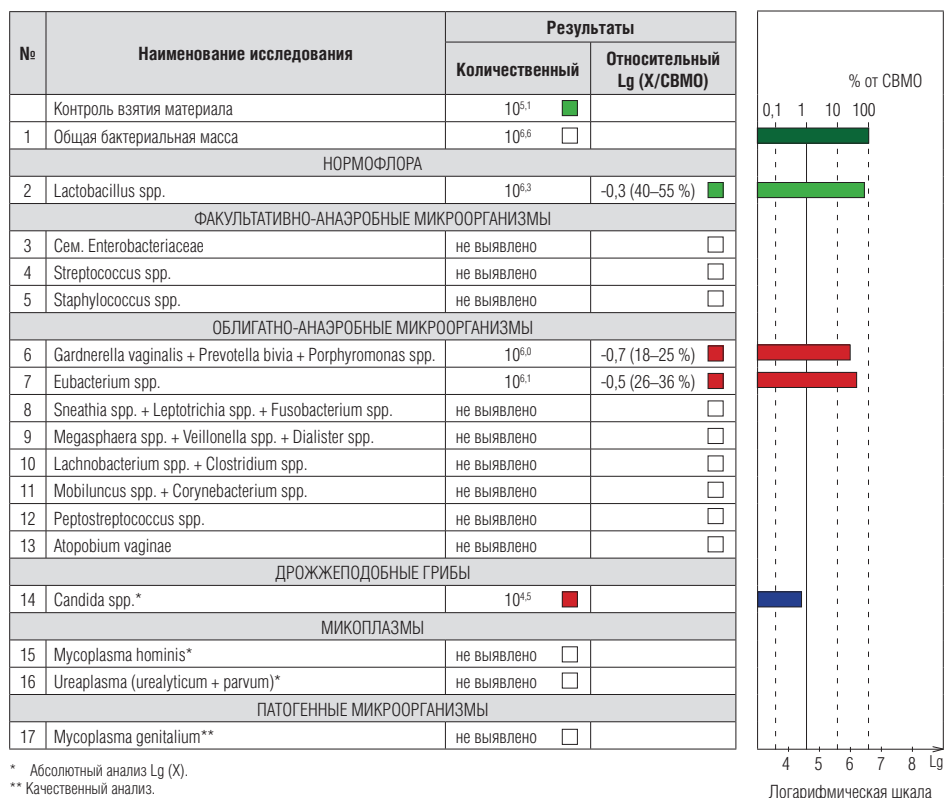
Заключение: выраженный анаэробный дисбиоз, анаэробная микрофлора представлена преимущественно A. vaginae; Candida spp. в клинически значимом количестве.

Особый случай – умеренный анаэробный дисбиоз с присутствием *Candida spp.* в клинически значимом количестве (рисунок 9.4).

Решение о назначении терапии при данном варианте дисбиоза влагалища должно приниматься с учетом клинической ситуации. Преобладание симптомов кандидозного вульвовагинита требует назначения в первую очередь антимикоти-

ков с последующей оценкой состояния микробиоценоза влагалища. Отсутствие клинических симптомов заболевания, снижение количества *Candida spp.* и рост доли лактобацилл до целевых значений будут являться критериями излечения. При сохранении признаков дисбиоза по данным ПЦР-РВ следует оценить необходимость дотации лактофлоры на втором этапе лечения.

При исходном доминировании клинических и микроскопических признаков БВ рекомендуется применение **комплексных препаратов**, воздействующих как на анаэробную микрофлору, так и на грибы рода *Candida* (Клион Д, Неопенотран, Макмирор, Клиндамицин пролонг). Дотация лактофлоры на втором этапе лечения необходима.



* Абсолютный анализ Lg (X).

** Качественный анализ.

Рисунок 9.4. Пример протокола исследования вагинальной микробиоты в ПЦР-РВ.

Заключение: умеренный анаэробный дисбиоз, Candida spp. в клинически значимом количестве.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Оцените результаты исследования вагинальной микробиоты методом ПЦР-РВ у пациентки X. (доля лактобацилл – 84 %, количество *Ureaplasma spp.* – $10^{1,9}$ ГЭ/мл, *Candida spp.* – $10^{3,1}$ ГЭ/мл):

- А. абсолютный нормоценоз
- Б. условный нормоценоз
- В. умеренный дисбиоз
- Г. выраженный дисбиоз

2. Выберите группу условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с развитием аэробного вагинита:

- А. *Atopobium vaginae*
- Б. *Gardnerella vaginalis*
- В. *Enterobacteriaceae spp.*
- Г. *Eubacterium spp.*

3. Выберите наиболее эффективный в отношении *Atopobium vaginae* препарат:

- А. флуконазол
- Б. амоксиклав
- В. метронидазол
- Г. клиндамицин

4. Производные нитроимидазолов не рекомендуется применять для коррекции дисбиозов, обусловленных пролабданием:

- А. *G. vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*
- Б. *Eubacterium spp.*
- В. *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*
- Г. *A. vaginae*

5. Препараты из группы азолов используют для лечения воспалительной патологии, ассоциированной с:

- А. *M. hominis*
- Б. *C. albicans*
- В. *Ureaplasma spp.*
- Г. *Enterobacteriaceae spp.*

6. Выберите пробиотический препарат для перорального применения, содержащий живые *L. crispatus*

- А. Экофемин Флорваг
- Б. вагилак
- В. лактожиналь
- Г. тержинан

7. Выберите комплексный антимикробный препарат, воздействующий на аэробные и анаэробные бактерии и дрожжеподобные грибы:

- А. клиндамицин
- Б. макмирор
- В. полижинакс
- Г. метронадазол

8. Выберите комплексный антимикробный препарат, подавляющий рост аэробных и анаэробных бактерий и обладающий выраженным противовоспалительным действием:

- А. полижинакс
- Б. тержинан
- В. клиндамицин
- Г. Макмирор Комплекс

9. Для коррекции дисбиозов, ассоциированных с *A. vaginae*, рекомендуются следующие антимикробные препараты:

- А. метронидазол и клиндамицин
- Б. метронидазол и нифурател
- В. клиндамицин и нифурател
- Г. метронидазол и флуконазол

10. Для лечения воспалительной патологии влагалища, ассоциированной с *Ureaplasma spp.*, у беременных используют:

- А. джозамицин
- Б. доксициклин
- В. клиндамицин
- Г. метронидазол

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1. Правильный ответ А – абсолютный нормоценоз, так как доля лактобацилл превышает отметку в 80 %, а количества ассоциантов (*Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*) менее 10^4 ГЭ/мл.

2. Правильный ответ В. Аэробный вагинит может развиваться вследствие избыточного роста бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, бактерий родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Остальные перечисленные в вариантах ответа микроорганизмы являются анаэробами и ассоциированы с развитием другого клинико-лабораторного состояния – бактериального вагиноза.

3. Правильный ответ Г. Метронидазол и амоксиклав – препараты с антибактериальной активностью, но они не эффективны в отношении *A. vaginae*. Флуконазол – противогрибковый препарат, не оказывающий влияния на бактериальные клетки, в том числе *A. vaginae*.

4. Правильный ответ Г. *A. vaginae* не чувствителен к группе препаратов – производных нитроимидазолов: метронидазол, орнидазол, тинидазол и др. Остальные перечисленные группы бактерий обладают высокой чувствительностью к данным препаратам.

5. Правильный ответ Б. Препараты из группы азолов (флуконазол, кетоконазол и др.) блокируют синтез компонентов цитоплазматической мембраны грибов, в том числе *C. albicans*, и не действуют на бактерии, коими являются все остальные микроорганизмы, перечисленные в вариантах ответа.

6. Правильный ответ А. *L. crispatus* содержится только в препарате Экофемин Флороваг, предназначенном для перорального применения. Пероральный пробиотик вагилак содержит клетки *L. reuteri* и *L. rhamnosus*, но не *L. crispatus*. Препарат лактожиналь содержит *L. casei rhamnosus* и выпускается только в форме для местного применения. Тержинан не является пробиотическим препаратом.

7. Правильный ответ В. Полижинакс содержит противогрибковый препарат – нистатин и два антибактериальных препарата: неомицина сульфат, полимиксин В.

8. Правильный ответ Б. В состав тержинана кроме антимикробных препаратов входит преднизалон, который обеспечивает выраженное противовоспалительное действие. Полижинакс и Макмирор Комплекс состоят из комбинаций антимикробных препаратов.

9. Правильный ответ В. *Atopobium vaginae* резистентен к производным нитроимидазолов, в том числе к метронидазолу. Поэтому для коррекции ассоциированных с данным микроорганизмом дисбиозов применяют лекарственные средства, содержащие клиндамицин и нифурател. Флуконазол не действует на бактериальные клетки.

10. Правильный ответ А. Для лечения патологии, ассоциированной с *Ureaplasma spp.* рекомендовано применять два препарата: доксициклина моногидрат и джозамицин. Однако, доксициклин противопоказан при беременности.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1.

Пациентка М., 28 лет, обратилась с целью планирования беременности. В анамнезе – искусственное прерывание беременности в сроке 6–7 недель методом вакуум-аспирации. Сопутствующие заболевания – хронический рецидивирующий цистит в стадии ремиссии. Активно жалоб не предъявляет. Объективно при осмотре в зеркалах: слизистая влагалища не изменена, выделения скудные, молочные; шейка матки – чистая, выделения скудные, слизистые.

Микроскопия. Шейка матки – эпителий цилиндрический 8–12–15 в поле зрения; лейкоциты 20–26 в поле зрения; слизь умеренно; микрофлора представлена преимущественно палочками; элементы дрожжеподобных грибов, трихомонады не обнаружены. Влагалище – эпителий плоский 4–6–11 в поле зрения; лейкоциты 16–18–24 в поле зрения; слизь умеренно; микрофлора смешанная, представлена преимущественно палочками; элементы дрожжеподобных грибов, трихомонады не обнаружены. Заключение: микроскопические признаки вагинита неустановленной этиологии.

Фемофлор. Умеренный анаэробный дисбиоз (доля лактобацилл 64 %), *Ureaplasma spp.* в клинически значимом количестве (5,6 Лг ГЭ/образец).

1. Установите пациентке клинический диагноз.
2. Оцените необходимость назначения терапии.
3. При необходимости лечения обоснуйте схему назначений.

Задача № 2.

Пациентка Р., 25 лет, обратилась с целью профилактического обследования. Особенности анамнеза: половая жизнь с 16 лет вне брака, половых партнеров 7 (новый партнер 2 месяца назад), гинекологические заболевания отрицает. Совместно с партнером обследована методом ПЦР на облигатные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*) – не обнаружены. Активно жалоб не предъявляет. Объективно при осмотре в зеркалах: слизистая влагалища умеренно гиперемирована, выделения гомогенные, обильные, белого цвета; шейка матки – чистая, выделения скудные, слизистые.

Микроскопия. Шейка матки – эпителий цилиндрический 11–15–19 в поле зрения; лейкоциты 10–12–18 в поле зрения; слизь умеренно; микрофлора представлена кокками; элементы дрожжеподобных грибов, трихомонады не обнаружены. Влагалище – эпителий плоский 5–6–8 в поле зрения; лейкоциты 0–1–2 в поле зрения; слизь умеренно; микрофлора представлена кокками; элементы дрожже-

подобных грибов, трихомонады не обнаружены. Заключение: микроскопические признаки вагинита неустановленной этиологии.

Фемофлор. Выраженный анаэробный дисбиоз (доля лактобацилл 2 %), выявлен *A. vaginae* (24 % от ОБМ).

1. Установите пациентке клинический диагноз.
2. Оцените необходимость назначения терапии.
3. При необходимости лечения обоснуйте схему назначений.

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Задача № 1

Правильный ответ.

1. Подострый вагинит, ассоциированный с *Ureaplasma spp.*
2. Лечение требуется.
3. На первом этапе – доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение или джозамицин 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 10 дней. На втором этапе – дотация лактофлоры одним из местных («Экофемин», «Лактожиналь», «Лактонорм») или перероральных («Вагилак», «Экофемин Флораваг») пробиотических препаратов в зависимости от предпочтений пациентки.

Комментарии. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующий воспалительный процесс мочевыводящих путей, репродуктивные планы женщины и признаки воспалительного процесса по данным микроскопии требуют назначения антибиотиков, к которым чувствительны *Ureaplasma spp.* Наличие умеренного снижения лактофлоры на старте терапии (умеренный анаэробный дисбиоз по данным теста Фемосфлор) является фактором риска развития выраженных дисбиотических нарушений на фоне антибиотикотерапии. Для восстановления нормоценоза целесообразно применение пробиотических препаратов.

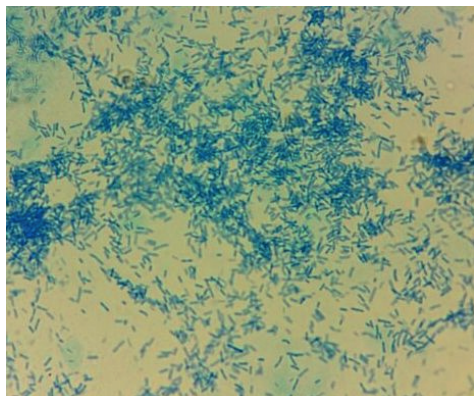
Задача № 2

Правильный ответ.

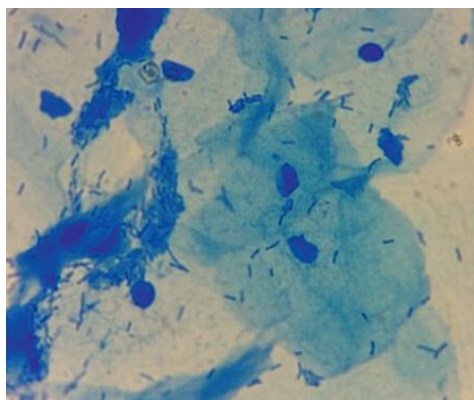
1. Бактериальный вагиноз.
2. Лечение необходимо.
3. На первом этапе – Клиндамицин свечи 100 мг интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 3-х дней или клиндамицин крем 2 % 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней. На втором этапе – дотация лактофлоры одним из местных («Экофемин», «Лактожиналь», «Лактонорм») или перероральных («Вагилак», «Экофемин Флораваг») пробиотических препаратов в зависимости от предпочтений пациентки.

Комментарии. Выраженный анаэробный дисбиоз по данным ПЦР-РВ соответствует клинически бактериальному вагинозу, одним из факторов риска развития которого является частая смена половых партнеров. Лечение необходимо. *A. vaginae* устойчив к производным нитроимидазолов, что требует назначения клиндамицина или нифуратела. Отсутствие *Candida spp.* позволяет выбрать клиндамицин. Восстановление лактофлоры необходимо для предупреждения рецидивов БВ.

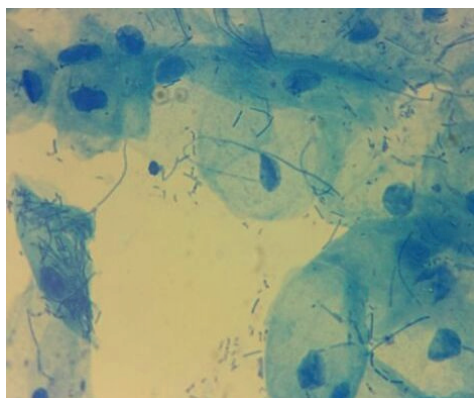
ПРИЛОЖЕНИЕ. МИКРОФОТОГРАФИИ ПРЕПАРАТОВ ВАГИНАЛЬНЫХ МАЗКОВ



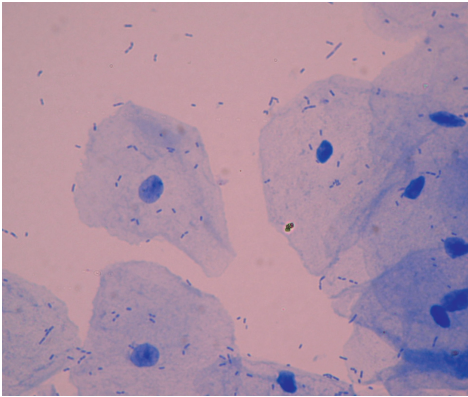
Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. $\times 1000$. Вариант мазка – нормоценоз.



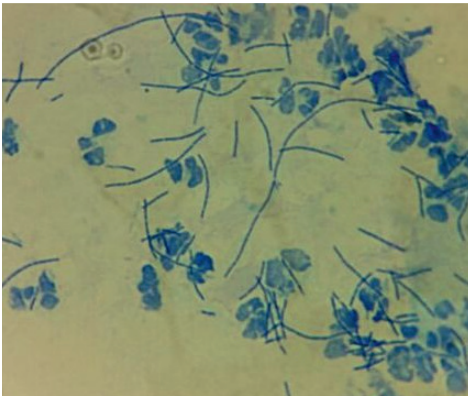
Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. $\times 1000$. Вариант мазка – нормоценоз.



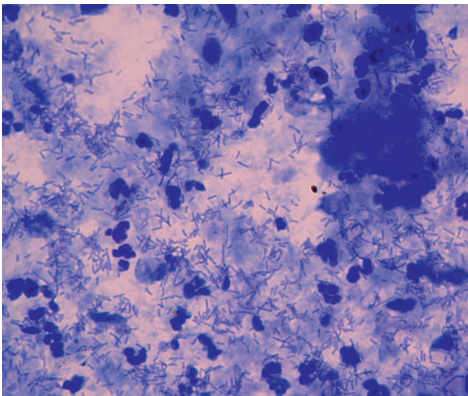
Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. $\times 1000$. Промежуточный вариант мазка.



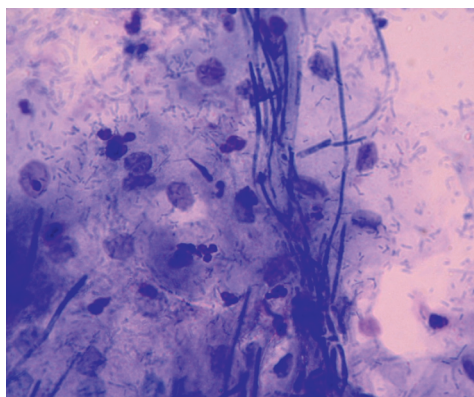
Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. x1000. Промежуточный вариант мазка.



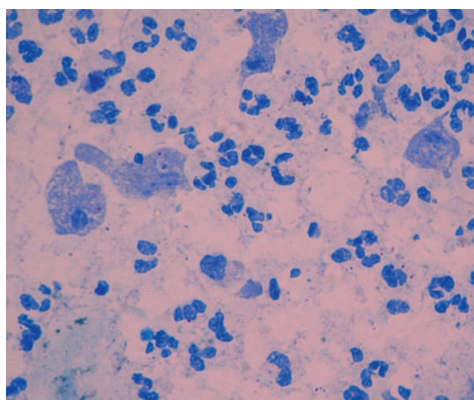
Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. x1000. Воспалительный тип мазка: неспецифический вагинит.



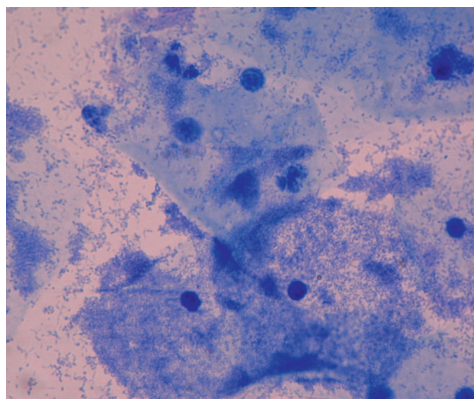
Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. x1000. Воспалительный тип мазка: неспецифический вагинит.



Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. $\times 1000$. Воспалительный тип мазка, ассоциированный с дрожжеподобными грибами.



Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. $\times 1000$. Воспалительный тип мазка: трихомонады.



Микрофотография препарата вагинального отделяемого. Простая микроскопия. Окраска метиленовым синим. $\times 1000$. Дисбиотический тип мазка.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворошилина Е. С., Донников А. Е., Плотко Е. Э и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? Акушерство и гинекология. 2011; 1: 57-65.
2. Ворошилина Е. С., Зорников Д. Л., Плотко Е. Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения. Вестник российского государственного медицинского университета. 2017; 2: 42-6.
3. Ворошилина Е. С., Плотко Е. Э., Хаютин Л. В. и др. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Вестник российского государственного медицинского университета. 2017; 2: 47-51.
4. Ворошилина Е. С., Плотко Е. Э., Хаютин Л. В., Зорников Д. Л. Влияние кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора хлоргексидина на количественный и видовой состав лактофлоры влагалища. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016; 4: 52-60.
5. Ворошилина Е. С., Тумбинская Л. В., Донников А. Е. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ. Уральский медицинский журнал. 2011; 13 (91): 70-5.
6. Зорников Д. Л., Ворошилина Е. С. Обнаружение *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* методом ПЦР-РВ у пациенток с нормоценозом и дисбиозом влагалища. Сборник статей III Международной (73 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. – Том 2. – 930 с.
7. Зорников Д. Л., Тумбинская Л. В., Ворошилина Е. С. Взаимосвязь отдельных видов лактобацилл с суммарной долей лактофлоры в вагинальном микробиоценозе и группами условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированными с дисбиозом влагалища. Вестник уральской медицинской академической науки. 2015; 4 (55): 99-105.
8. Кира Е. Ф., Бактериальный вагиноз. Санкт-Петербург; 2001.
9. Кира Е. Ф., Клиника и диагностика бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 1994; 2: 32-5.

10. Назарова В. В., Шипицына Е. В., Герасимова Е. Н., Савичева А. М. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; Т. 66. № 4: 57-67.
11. Обоскалова Т. А., Глухов Е. Ю., Лаврентьева И. В. и др. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов: практическое руководство для врачей. – Екатеринбург: Изд. Vip-Ural, 2014. – 68 с.
12. Ормонбеккызы М., Ворошилаина Е. С., Зорников Д. Л. Клинико-лабораторные маркеры дисбиоза влагалища, ассоциированного с *Atopobium vaginae*. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов. 2016. С. 1375-1380.
13. Плотко Е. Э., Зорников Д. Л., Хаютин Л. В., Ворошилаина Е. С. Дисбиоз влагалища: видовой состав лактофлоры и возможности немедикаментозной коррекции. Акушерство и гинекология. 2015; 10: 112-117.
14. Радзинский В. Е., Глухов Е. Ю., ред. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. М.: Медиабуро Статус Презенс, 2017. – 344 с.
15. Роговская С. И., Липова Е. В., ред. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2016. – 832 с.
16. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Е., Радзинский В. Е., Манухин И. Б. Гинекология: национальное руководство [Электронный ресурс]. – М. – ГЭОТАР-Медиа, 2017.
17. Савичева А. М., Соколовский Е. В., Домейка М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для лечащих врачей. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л; 2007.
18. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
19. Шипицына Е. В., Мартикайнен З. М., Воробьева Н. Е. и др. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; Т. LVIII (3): 44-50.
20. Aagaard K., Riehle K., Ma J., et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012; 7 (6): e36466.
21. Antonio M. A., Rabe L. K., Hillier S. L. Colonization of the rectum by *Lactobacillus*

- species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2005; 192: 394-8.
22. Atashili J., Poole C., Ndumbe P. M., et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008 Jul 31; 22 (12): 1493-501.
 23. Blanchard A., Bébéar C. M. Mycoplasmas of humans. In: Razin S., Herrmann R., editors. *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002. p. 45-71.
 24. Boris S., Suárez J. E., Vázquez F., et al. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun*. 1998 May; 66 (5): 1985-9.
 25. Bradshaw C. S., Morton A. N., Hocking J., et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006; 193: 1478-86.
 26. Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Fairley C. K., et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis* 2006; 194: 828-36.
 27. Brotman R. M., Klebanoff M. A., Nansel T. R., et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010; 202: 1907-15.
 28. Brooun A., Liu S., Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar; 44 (3): 640-6.
 29. Cherpes T. L., Hillier S. L., Meyn L. A., et al. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 78-83.
 30. Daniel López, Hera Vlamakis, Roberto Kolter. Biofilms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010 Jul; 2 (7): a000398.
 31. Denney J. M., Culhane J. F., Goldenberg R. L. Prevention of preterm birth. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008; 4 (6): 625-638.
 32. Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29; 107 (26): 11971-5.
 33. Donnarumma G., Molinaro A., Cimini D., et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol*. 2014 May 30; 14: 137.
 34. Farage M., Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol*

- Obstet. 2006 Jan; 273 (4): 195-202.
35. Ferris M. J., Masztal A., Aldridge K. E., et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004 Feb 13; 4:5.
 36. Fredricks D. N., Fiedler T. L., Marrazzo J. M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 3; 353 (18): 1899-911.
 37. Fredricks D. N., Fiedler T. L., Thomas K. K., et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2007 Oct; 45 (10): 3270-6.
 38. Goldenberg R. L., Culhane J. F., Iams J. D., et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371 (9606): 75-84.
 39. Grice E. A., Segre J. A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012; 13: 151-70.
 40. Haggerty C. L., Hillier S. L., Bass D. C., et al. PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 1; 39 (7): 990-5
 41. Hay P. E. Bacterial vaginosis and miscarriage. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Feb; 17 (1): 41-4.
 42. Heinemann C., Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol.* 2005 Sep; 51 (9): 777-81.
 43. Hill D. R., Brunner M. E., Schmitz D. C., et al. In vivo assessment of human vaginal oxygen and carbon dioxide levels during and post menses. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Oct; 99 (4): 1582-91.
 44. Hillier S. L., Lau R. J. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 1997 Sep; 25 Suppl 2: S123-6.
 45. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 13; 486 (7402): 207-14.
 46. Jaspers V., Menten J., Smet H., et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol.* 2012 May 30; 12:83.
 47. Klebanoff M. A., Schwebke J. R., Zhang J., et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 2004; vol. 104: 267-272.
 48. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul; 189 (1): 139-47.

49. Ling Z., Kong J., Liu F., et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. 2010 Sep 7; 11: 488.
50. MacIntyre D. A., Chandiramani M., Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 2015 Mar 11; 5: 8988.
51. McMillan A., Dell M., Zellar M. P., et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 86: 58-64.
52. Macklaim J. M., Fernandes A. D., Di Bella J. M., et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013 Apr 12; 1 (1): 12.
53. Marconi C., Donders G. G., Bellen G., et al. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Apr; 167 (2): 205-9.
54. Martin H. L., Richardson B. A., Nyange P. M., et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis*. 1999; 180 (6): 1863-8.
55. Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1beta, independent of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2015; 42: 358-63.
56. Neman-Simha V., Renaudin H., de Barbeyrac B., et al. Isolation of genital mycoplasmas from blood of febrile obstetrical-gynecologic patients and neonates. *Scand J Infect Dis*. 1992; 24: 317-21.
57. Ness R. B., Kip K. E., Hillier S. L., et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 15; 162 (6): 585-90.
58. O'Hanlon D. E., Lanier B. R., Moench T. R., et al. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC Infect Dis*. 2010 May 19; 10: 120.
59. O'Hanlon D. E., Moench T. R., Cone R. A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis*. 2011 Jul 19; 11: 200.
60. Osset J., Bartolomé R. M., García E., et al. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*. 2001 Feb 1; 183 (3): 485-91. Epub 2000 Dec 29.
61. Pabich W. L., Fihn S. D., Stamm W. E., et al. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis*. 2003 Oct 1; 188 (7): 1054-8. Epub 2003 Sep 23.

62. Peterson J., Garges S., Giovanni M., et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009 Dec; 19 (12): 2317-23.
63. Rathod S. D., Krupp K., Klausner J. D., et al. Bacterial vaginosis and risk for *Trichomonas vaginalis* infection: a longitudinal analysis. *Sex Transm Dis.* 2011 Sep; 38 (9): 882-6.
64. Ravel J., Brotman R. M., Gajer P., et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome.* 2013 Dec 2; 1 (1): 29.
65. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Mar 15; 108 Suppl 1: 4680-7.
66. Romero R., Hassan S. S., Gajer P., et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014 Feb 3; 2 (1): 4.
67. Sewankambo N., Gray R. H., Wawer M. J., et al. HIV-1 infection associated with ab-normal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997; Vol. 350 (9077): 546-550.
68. Spear G. T., French A. L., Gilbert D., et al. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis.* 2014 Oct 1; 210 (7): 1019-28.
69. Srinivasan S., Liu C., Mitchell C. M., et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS ONE* 2010; 5: e10197.
70. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V., et al. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011 Feb; 61 (1): 41-6.
71. Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 70 (4): 256-63.
72. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov; 106 (5 Pt 1): 1013-23.
73. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 97. e1-97. e6.
74. Tansarli G. S., Kostaras E. K., Athanasiou S., et al. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 977-84.
75. Turovskiy Y., Ludescher R. D., Aroutcheva A. A., et al. Lactocin 160, a Bacteriocin Produced by Vaginal *Lactobacillus rhamnosus*, Targets Cytoplasmic Membranes of

- the Vaginal Pathogen, *Gardnerella vaginalis*. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2009 Jan 20; 1 (1): 67-74.
76. Ventolini G., Mitchell E., Salazar M. Biofilm formation by vaginal *Lactobacillus* in vivo. *Med Hypotheses*. 2015 May; 84 (5): 417-20.
77. Ventolini G. Vaginal *Lactobacillus*: biofilm formation in vivo – clinical implications. *Int J Womens Health*. 2015 Feb 16; 7: 243-7.
78. Verstraelen H., Swidsinski A.. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Feb; 26 (1): 86-9.
79. Verstraelen H., Verhelst R., Claeys G., et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol*. 2009 Jun 2; 9: 116.
80. Vielfort K, Sjölander H., Roos S., et al. Adherence of clinically isolated lactobacilli to human cervical cells in competition with *Neisseria gonorrhoeae*. *Microbes Infect*. 2008 Oct; 10 (12-13): 1325-34.
81. Waites K. B., Katz B., Schelonka R. L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 757-89.
82. Waites K. B., Schelonka R. L., Xiao L., Grigsby P. L., Novy M. J. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14: 190-9.
83. Wilks M., Wiggins R., Whiley A., et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with out-come. *J Clin Microbiol*. 2004 Feb; 42 (2): 713-7.
84. Wilson J. D., Lee R. A., Balen A. H., et al. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *Int J STD AIDS*. 2007 May; 18 (5): 308-11.
85. Zárata G., Nader-Macias M. E. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Lett Appl Microbiol*. 2006 Aug; 43 (2): 174-80.
86. Zhou X., Bent S. J., Schneider M. G., et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 2004; 150: 2565-2573.
87. Zhou X., Brown C. J., Abdo Z., et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J* 2007; 1: 121–33.

ПЦР в решении репродуктивных проблем

Точная диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы

Фемофлор®

Выявление дисбиотических нарушений и ИППП – факторов риска преждевременных родов, внутриутробных инфекций, осложнений послеродового периода – на прегравидарном этапе и при беременности.

Победитель национальной медицинской премии «Призвание», 2014



ИммуноКвантэкс®

новое

Оценка локального воспаления репродуктивного тракта женщины: дифференциальная диагностика вагинитов и вагинозов.

Победитель «Prix Galien Russia 2016» в номинации «Лучший российский продукт»



HPV КВАНТ: количественное определение расширенного перечня (19 типов) ВПЧ высокого онкогенного риска – профилактика РШМ.

НЕИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА: определение резус-конфликта и пола плода по крови матери.

новое

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ – наследственные тромбофилии, дефекты ферментов фолатного цикла: оценка риска осложнений беременности и патологии плода.

ДЕЛЕЦИИ AZF-ЛОКУСА: диагностика мужского бесплодия.

HLA-ТИПИРОВАНИЕ II КЛАССА: выявление иммунологического фактора бесплодия.

Исследования выполняются в медицинских лабораториях России и 23 стран мира.



www.dna-technology.ru,
mail@dna-technology.ru
+7 (495) 640-17-71, 8 (800) 200-75-15

Приобретение оборудования для широкополосной радиоволновой хирургии, аргонплазменной абляции и низкочастотной ультразвуковой терапии ООО «ФОТЕК»

620049, Екатеринбург,
ул. Малышева, 145а, литер А,
тел./факс: +7 (343) 217-63-40
e-mail: fotek@fotek.ru
www.fotek.ru

**Производится обучение на базе кафедры акушерства и гинекологии Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ.
По вопросам обучения обращаться:**

ООО «ФОТЕК»
e-mail: chesova@fotek.ru
тел.: +7 (343) 217-63-40, доб. 133
сот.: +7 (922) 187-38-13
Чёсова Ирина