

# Комплексне лікування хворих на бактеріальний вагіноз з урахуванням мікробіотичних та імунних порушень

Дюдюн А. Д.<sup>†</sup>, Кружнова О. В.<sup>‡</sup>, Гладішев В. В.<sup>§</sup>

<sup>†</sup> Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

<sup>‡</sup> Учбово-науковий медичний центр «Університетська клініка» Басейнова лікарня»

Запорізького державного медичного університету

<sup>§</sup> Запорізький державний медичний університет

Вирішується наукова проблема – підвищення ефективності лікування хворих на бактеріальний вагіноз (БВ) шляхом застосування науково обґрунтованих показань і методики комплексної терапії з призначенням місцево етіотропних засобів і корекції порушень стану мікробіоти. Встановлено, що на розвиток і перебіг БВ мають вплив: велика кількість статевих партнерів, дизбіотичні порушення мікробіоти піхви (якісний і кількісний склад), дизбіотичні порушення у кишечнику. У хворих на БВ виявлені незначні патогенетичні зміни в ланках як клітинного, так і гуморального імунітету, які мали функціональний характер, а також порушення якісного і кількісного складу мікробіоти піхви та кишечника. Розроблено спосіб лікування хворих на БВ із топічним застосуванням біоцидного полімеру полігексаметиленгуанідин фосфату у вигляді вагінального гелю.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, патогенез, мікробіоциноз, полігексаметиленгуанідин фосфат, місцеве лікування.

Серед бактеріальних захворювань людини значне місце посідають патологічні стани, пов'язані з порушеннями нормальної мікробіоти організму і, зокрема, з розвитком вагінальних дисбіозів у жінок. Бактеріальний вагіноз (БВ), разом з трихомоніазом і кандидозом, є однією з провідних причин вульвовагінітів у жінок репродуктивного віку. Так, у 95 % жінок зі скаргами на тривалі і рясні виділення з піхви діагностується БВ [6-9].

БВ зумовлює постійне накопичення і збереження високих концентрацій умовно-патогенних мікроорганізмів; йому належить значна роль у виникненні і розвитку різноманітних акушерсько-гінекологічних патологічних станів. Показано прямий зв'язок між БВ і несприятливим перебігом вагітності (мимовільні викидні, передчасні пологи) та післяродового періоду (підвищення частоти ендометриту збільшується у три й більше разів). Крім того, на фоні БВ, який призводить до тканинної гіпоксії і високих показників рН вагінального секрету, різко збільшується ризик зараження ПСШ, а також активація латентної вірусної інфекції, що вельми небезпечна під час вагітності. Встановлено епідемічний зв'язок БВ з неопластичними процесами шийки матки [5, 10].

Багато нез'ясованих питань етіології і патогенезу БВ створюють певні труднощі при встановленні діагнозу і проведенні лікування. Інколи дуже складно та іноді неможливо диференціювати причину виникнення захворювання від його наслідків. Можливо, це обумовлено тим, що виникнення і розвиток патологічного процесу є сукупністю безлічі складових, значна частина з яких до кінця не вивчена [4, 10].

Незважаючи на численність методів лікування хворих на БВ, рецидиви захворювання виникають:

- протягом перших трьох місяців – приблизно в 30 % випадків;
- через 9 місяців після проведеного лікування – у 80 %.

Застосування системних антибактеріальних препаратів у лікуванні хворих на БВ приводить до значного медикаментозного навантаження і розвитку різних побічних реакцій [1, 3, 11]. У даний час вважається, що найбільш раціональною і досить ефективною є топічна терапія хворих на БВ. Однією з головних переваг місцевого введення препаратів є пряма дія на мікроорганізми, що викликають патологічний стан, шляхом створення високих концентрацій лікарських засобів безпосередньо у вогнищі ураження. Тому подальша

розробка сучасних методів і застосування нових топічних препаратів у лікуванні хворих на БВ є актуальним і перспективним напрямком.

Таким чином, подальше вивчення етіології і патогенезу БВ, розробка комплексного лікування хворих із застосуванням нових топічних препаратів та профілактика рецидивів захворювання є актуальними і мають практичне значення. Усе це свідчить про необхідність подальшого уточнення причин виникнення і розвитку БВ, розробки сучасних етіопатогенетично обґрунтованих методів лікування хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом тем НДР кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»:

- ІН 0600 «Порушення адаптаційних механізмів при дерматозах та інфекціях, що передаються статевим шляхом, та методи їх корекції» (ідент. № 02010681; № держреєстрації 0100U000395);

- ІН 21.11 «Комплексна диференційована терапія хворих на дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, з урахуванням порушень адаптаційних механізмів в умовах коморбідності» (№ держреєстрації 0111U002791).

**Мета і задачі дослідження** – підвищення ефективності лікування хворих на БВ шляхом застосування науково обґрунтованих показників та методики комплексної терапії з призначенням топічних етіотропних засобів на підставі корекції мікробіотичних порушень.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішення таких задач.

1. Вивчити стан мікробіоти піхви у хворих на БВ та вплив різноманітних факторів на виникнення і перебіг хвороби.

2. Визначити чутливість мікроорганізмів, які асоціюються з БВ, до хіміопрепаратів.

3. Визначити особливості загального та місцевого імунного статусу у хворих на БВ.

4. Вивчити стан мікробіоти товстої кишки у хворих на БВ та визначити можливі паралелі дисбіотичних порушень слизових піхви і товстої кишки у хворих на БВ.

5. Визначити мікробіологічну активність, біодоступність, безпечність застосування вагінального гелю з полігексаметиленгуанідин фосфатом (ПГМГФ).

6. Розробити новий спосіб лікування хворих на БВ.

**Матеріали та методи дослідження.** Було проведено обстеження 180 жінок, які хворіли на БВ, і 30 практично здорових; обстеження хворих на БВ передбачало:

- встановлення клінічного та мікробіологічного діагнозу;

- вивчення характеру перебігу патологічного стану та результатів аналізу зв'язку його з станом мікробіоти піхви і товстого кишечника;

- вивчення показників імунного статусу.

Для дослідження хворих на БВ використовувалися фізикальні та загальні клініко-лабораторні методи дослідження, передбачені чинними нормативними актами МОЗ України. Діагноз БВ досліджуваним хворим встановлювався на підставі:

- рівня водневого індексу вагінального секрету;

- наявності специфічного «рибного запаху»;

- позитивного амінного тесту;

- наявності «ключових» клітин при мікроскопії вагінальних мазків, забарвлених по Граму або метиленовим синім;

- бактеріологічних методів дослідження з метою ідентифікації мікроорганізмів, асоційованих з БВ.

Бактеріологічні методи дослідження проводились на стандартних селективних і диференційно-діагностичних живильних середовищах для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів піхви і товстого кишечника:

- Ендо, жовточно-сольовий, Сабуро та 5-відсотковий кров'яний агар;

- кров'яний анаеробний бактоагар з канаміцином і жовцю;

- агар для лактобактерій;

- середовище Вільсона–Блер;

- агар для біфідобактерій;

- ентерококові диференційно-діагностичні середовища;

- середовища контролю стерильності.

Проведено комплекс загальноприйнятих стандартних уніфікованих імунологічних тестів з визначенням:

- загальної і відносної кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули;

- фенотипів лімфоцитів;

- функціональної активності В-лімфоцитів (вміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G та секреторного імуноглобулін А) і фагоцитуючих клітин (НСТ-тест).

Для об'єктивної оцінки екстемпорально приготовленого лікарського засобу (вагіналь-

ний гель з ПГМГФ) були використані сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні та біологічні методи досліджень.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері із застосуванням програм «*Satistica-7*», «*Excel*». Отримані дані досліджень обробляли методом варіаційної статистики, використовуючи *t*-критерій Стьюдента; за вірогідність брали різницю середніх при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Дослідження виконане на підставі обстеження і лікування 180 хворих на БВ віком від 19 до 60 років, більшість з яких – 100 (55,6 %) жінок були у віці від 20 до 39 років, тобто належали до вікового періоду найбільшої соціальної та репродуктивної активності населення. Хворі, які були під нашим спостереженням, розподілялись таким чином:

- за соціальним станом:
  - 1) робітниця – 116 (64,4 %) жінок;
  - 2) безробітні – 30 (16,7 %);
  - 3) студентки – 18 (10 %);
  - 4) службовці – 16 (8,9 %);
- за сімейним станом:
  - 1) у шлюбі було 104 (57,8 %);
  - 2) незаміжні – 41 (22,8 %);
  - 3) розведені – 35 (19,4 %) жінок.

Тривалість захворювання складала:

- до трьох місяців – у 17 (9,5 %);
- до 6 місяців – у 63 (35 %);
- до одного року – у 33 (18,3%);
- більше одного року – у 67 (37,2 %) обстежених хворих на БВ.

Серед обстежених хворих на БВ один постійний статевий партнер був тільки у 30 (16,7 %). Решта хворих мала від двох до 24 статевих партнерів; від чотирьох до 8 статевих партнерів мали 88 (48,9 %) хворих на БВ. Приведені дані вказують на те, що велика кількість статевих партнерів певним чином впливає на рівень виникнення та перебіг БВ.

Під час обстеження були встановлені такі перенесені захворювання:

- спричинені ППСШ – у 41 (22,8 %) хворих;
- ГРІ та грип – у 41 (22,8 %);
- гінекологічні – у 30 (16,7 %);
- захворювання вуха, горла і носа – у 19 (10,6%);
- захворювання шлунково-кишкової системи – у 18 (10 %);

хірургічні операції були проведені 18 хворим (10 %).

Із супутніх захворювань (які не мали суттєвого впливу на імунну систему макроорганізму)

у обстежених хворих переважали:

- гінекологічні захворювання – у 12 (6,7 %) обстежених хворих на БВ;

- захворювання шлунково-кишкової системи – у 11 (6,1 %);

- неврологічні захворювання – у 10 (5,6 %).

Необтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез у хворих на БВ, які були під нашим спостереженням, був тільки у 49 (27,2 %) жінок; у решти 131 (72,8 %) хворих мало місце хоча б одно з таких порушень:

- порушення менструального циклу – у 14 (7,8 %) хворих;

- медичні аборти:

- 1) у пізніх строках – у 45 (25 %);

- 2) у ранні терміни – у 48 (26,7 %);

- позаматкова вагітність – у 7 (3,9 %);

- передчасні пологи – 8 (4,4 %);

- безплідність – у 14 (7,8 %).

Таким чином, БВ має певний вплив на морфологічний стан та функцію органів жіночої статевий системи.

Основною особливістю клінічних проявів БВ була наявність у 145 (80,6 %) спостережуваних хворих рясних і тривалих виділень; серед них:

- у 121 (67,2 %) хворих виділення були гомогенні, біло-сірого кольору і адгезовані на слизовій оболонці піхви і вульви;

- у 32 (17,8%) – виділення були густими, тягучими, липкими, жовтувато-зеленого кольору і рівномірно розташовувалося по стінках піхви.

У 27 (15 %) спостережуваних хворих на БВ вільних вагінальних виділень не було.

У 112 (62,2 %) обстежених хворих на БВ виділення мали неприємний «рибний» запах; серед них у 46 (25,6 %) хворих неприємний запах з'являвся тільки після статевих контактів. Більше як 10 (6%) спостережуваних хворих на БВ указували на наявність відчуття дискомфорту у області геніталії. На явище дизурії вказувала 31 хвора жінка (17,2 %).

Показник *pH* вагінальних виділень у спостережуваних хворих коливався від 5,0 до 7,0 і вище. Позитивний амінний тест був у 168 (93,3 %), а виявлення «ключових клітин» – у 100 % спостережуваних хворих на БВ.

Взаємозалежність і взаємозв'язок якісного і кількісного складу мікробіоти піхви формують складну мікроекологічну систему, порушення якої призводить до патологічних станів:

- стан помірного дисбактеріозу, який було встановлено у 78 спостережуваних хворих на БВ, характеризувався такими показниками:

1) загальна бактерійна маса (ЗБМ) мала нормальний рівень (абсолютний показник –  $10^6$ - $10^8$ );

2) нормобіота (*Lactobacillus spp.*) мала помірно понижений рівень (абсолютний показник – більше  $10^6$ , відносний показник – від 0,5 до 1);

3) анаеробні і аеробні умовно-патогенні мікроорганізми мали слабо та помірно збільшений рівень (абсолютний показник – менше  $10^4$ , відносний показник – від 3 до 1).

- стан вираженого дисбактеріозу, який було встановлено у 102 спостережуваних хворих на БВ, характеризувався такими показниками:

1) ЗБМ мала нормальний рівень (абсолютний показник –  $10^6$ - $10^8$ ) у 21 жінок, збільшений рівень (абсолютний показник – більше  $10^8$ ) – у 60 та понижений рівень (абсолютний показник – менше  $10^5$ ) – у 21 жінки;

2) кількість *Lactobacillus spp.* у 15 жінок була незначною, а у 87 – лактобацили були відсутності повністю;

3) умовно-патогенна мікробіота мала помірно збільшений рівень (абсолютний показник – більше  $10^4$ , відносний показник – від 2 до – 1) у 42 жінок та значно збільшений рівень (абсолютний показник – більше  $10^4$ , відносний показник – більше, ніж – 1) – у 60 жінок; так, серед 180 жінок, які були під нашим спостереженням, у 78 (43,3 %) констатовано помірний та у 102 (56,7%) – значний мікробний дисбаланс.

Взаємозв'язок і взаємозалежність якісного і кількісного складу мікробіоти піхви і кишечника у хворих на БВ очевидна, що підтверджується отриманими нами результатами рівня дисбіотичних змін:

- нормобіоценоз зберігався у 69 (38,3 %) обстежених хворих

- різні ступені кишкового дисбактеріозу відмічались у 111 (61,7 %) хворих, серед них:

1) I ступень кишкового дисбактеріозу – у 59 (32,8 %) хворих;

2) II ступень – у 34 (18,9 %);

3) III ступень – 18 (10 %) хворих.

Переважаючою клінічною формою дисбактеріальних змін у кишечнику хворих на БВ була субкомпенсована форма, при якій хворі скаржились на дискомфортні явища, здуття кишечника, періодичне буркотіння по ходу кишечника, часто несформовані калові маси, епізодичні рідкі калові маси протягом одного-двох днів.

У хворих на БВ, які були під нашим спостереженням, знижувався рівень популяції:

- біфідобактерій – на  $4-5 \pm 0,2$  КУО;

- лактобактерій – на  $3-4 \pm 0,2$ ;

- *E. coli lac+* – на  $2-3 \pm 0,1$ ,

- *Staf. epid.* – на  $3-4 \pm 0,1$

- *Staf. aureus* – на  $3-4 \pm 0,1$ ,

- *Strept. hly+spp* – більш чім на 3 КУО, –

а також інші зміни, які не мали статистичного значення.

На фоні зниження рівня популяції аутохтонно-облігатних бактерій виникало зростання умовно патогенних аутохтонних факультативних бактерій:

- бактероїдів:

- превотелл;

- пептококів;

- клостридій;

- протеїв;

- дріжджоподібних грибів.

Вміст біфідобактерій і лактобацил у основній групі хворих на БВ був достовірно пониженим, як і загальна кількість кишкової палички, на фоні збільшення її гемолізуючих форм і штамів з слабо вираженими ферментативними властивостями. У великих кількостях висівалися гемолітичні і сапрофітні форми стрептококів, *Staphylococcus aureus*, у меншій кількості – клостридії, клебсієли і мікроорганізми роду протея.

При порушенні мікроекологічного дисбалансу відбувалось формування потенційно-патогенних бактерій штамів, здатних ослаблювати захисні сили організму та ускладнювати перебіг хронічних захворювань. З другого боку, особливої уваги заслуговував встановлений факт формування дефіциту цілого ряду мікроорганізмів, перш за все, – біфідобактерій і лактобацил, що значно впливає на природні захисні системи організму.

У обстежених хворих на БВ було встановлено незначне зниження кількості T-лімфоцитів до  $48,41 \pm 1,3$  за рахунок ( $p < 0,05$ ):

- зниження хелперної (*CD4+*) субпопуляції – до  $35,98 \pm 0,8$ ;

- підвищення супресорної (*CD8+*) субпопуляції – до  $24,21 \pm 1,3$ ;

проте, ступінь змін з боку T-клітинної ланки імунітету носив незначний характер.

У хворих на БВ встановлено:

- незначне підвищення у сироватці крові ( $p < 0,05$ ):

1) кількості B-лімфоцитів (*CD19+*) – до  $14,87 \pm 1,1$ ;

2) концентрації *IgA* – до  $3,17 \pm 0,21$ ;

3) концентрації *IgG* – до  $16,0 \pm 0,09$ ;

- зниження рівня  $IgM$   $0,96 \pm 0,15$  у сироватці крові ( $p < 0,05$ ).

Встановлені зміни гуморальної ланки імунітету нами розцінювалися, як компенсаторна реакція імунної системи на дисбіотичні зміни кишечника у хворих на БВ.

Концентрація  $sIgA$  у хворих на БВ була зниженою на 42 % у порівнянні з показниками здорових людей. Виявлені зміни концентрації  $sIgA$  у хворих на БВ насамперед вказують на пригнічення місцевого імунітету.

У спостережуваних нами хворих на БВ при стимуляції мікробним алергеном кількість позитивно реагуючих на НСТ нейтрофілів була у 3,36 разу нижче, ніж у здорових. Отримані результати вказують на те, що адекватного метаболічного вибуху з вивільненням продуктів одноелектронного відновлення кисню, оновлюючих солі НСТ до диформазану, у хворих на БВ не відбувалося. Низька функціональна активність нейтрофілів, певно, є одним із головних факторів, сприяючих відсутності місцевої запальної реакції у хворих на БВ.

Слід зазначити, що лікування хворих на БВ тільки місцевими антибактеріальними засобами у багатьох випадках має високу терапевтичну ефективність. Перевагою місцевих засобів є те, що створюються висока концентрація антибактеріального препарату, який впливає на мікроорганізми безпосередньо на поверхні слизової оболонки піхви, зменшуючи фармакологічне навантаження на організм жінки. Крім того, багато препаратів локальної дії можуть застосовуватися у хворих на БВ жінок вагітних і таких, що годують грудьми дітей.

Нами для місцевого лікування хворих на БВ був застосований ПГМГФ, який в концентрації 0,01-0,025 % пригнічує активність більшості мікроорганізмів, що спричиняють захворювання, які переважно передаються статевим шляхом. Біоцидні властивості ПГМГФ обумовлені наявністю в його ланках, що повторюються, гуанідинових складових, які є активним началом деяких природних і синтетичних лікарських засобів і антибіотиків. Гідрофобні поліетиленові ланки, що сполучають гуанідинові комплекси, сприяють адсорбції молекул полімерної структури гуанідину на фосфоліпідних мембранах клітин. Проникаючи в клітину, препарат блокує дію ферментів, перешкоджаючи реплікації нуклеїнових кислот, пригнічуючи дихальну систему клітки, що приводить до її загибелі.

ПГМГФ має широкий спектр антимікробної

дії по відношенню до різних грам-позитивних і грам-негативних мікроорганізмів, зокрема збудників туберкульозу, холери, грибків, вірусів, збудників внутрішньо лікарняних інфекцій. ПГМГФ здатний однаково ефективно впливати як на аеробні, так і на анаеробні мікроорганізми. Полімерна природа діючої речовини ПГМГФ забезпечує препарату пролонговану антимікробну дію, неформування резистентності мікроорганізмів до нього і його застосування для санації інфекційних агентів, стійких до ряду антибактеріальних засобів.

Перед призначенням екстемпорально приготовленого лікарського засобу (вагінальний гель з ПГМГФ) в якості топічної етіологічної терапії, було проведено обґрунтування виду основиносія та лікарської форми з фізико-хімічними та біологічними властивостями активної речовини, з урахуванням особливостей застосування таких засобів.

Розробка складу гелю, забезпечення його стабільності і біологічної доступності має науково обґрунтований підбір допоміжних речовин та технологічної схеми виготовлення лікарської форми.

Нами сумісно з кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету проведено дослідження з вибору оптимальної рецептури та технології виготовлення вагінального гелю з ПГМГФ та вивченню їх біофармацевтичної характеристики і стабільності при зберіганні. На підставі проведених досліджень доведено, що доцільною концентрацією ПГМГФ для введення у м'які лікарські форми слід вважати концентрацію 0,5 %, бо вона забезпечує високу чутливість мікроорганізмів до ПГМГФ, добре розподіляються на слизових оболонках; швидко вивільняються діючі речовини, які проявляють високу антибактеріальну активність.

Проведені дослідження дозволили підібрати м'яку лікарську форму (вагінальний гель) на основі проксанолу-268 ( $a_5$ ), гідрофільного розчинника ПЕО-400 ( $b_2$ ) та ПАР-твіну 80 ( $c_3$ ) наступного складу:

- полігексаметиленгуанідину фосфат – 0,5;
- проксанол-268 – 25,0;
- ПЕО-400 – 30,0;
- пропіленгліколь – 5,0;
- твін-80 – 0,1;
- вода очищена – до 100,0.

Вказаний склад гелю забезпечує оптимальні біофармацевтичні, мікробіологічні та реологічні властивості лікарської форми, які практично не змінюються протягом тривалого зберігання

виготовленого гелю з ПГМГФ.

Визначення безпечності лікарських засобів, як один із важливих етапів оцінювання їх до клінічного вивчення, проводяться за методиками та моделями, що рекомендовані Державним фармакологічним центром МОЗ України та дозволили оцінити ступінь токсичності розробленого препарату, можливість виникнення небажаних реакцій організму та способи їх усунення.

Експериментальне дослідження гострої токсичності і алергічності вагінального гелю з ПГМГФ, яке проводили на щурах лінії Вістар масою 190-220 г, показало, що гель належить до практично нетоксичних лікарських засобів і не має алергенних властивостей. Встановлено, що одноразове та довготривале застосування вагінального гелю з ПГМГФ не викликає помітних змін основних фізіологічних процесів та не впливає на функції життєво важливих систем організму лабораторних тварин.

Таким чином, ПГМГФ є препарат з широким спектром біоцидної дії, має високу стабільність і низьку токсичність.

Для корекції дисбіотичних порушень призначали Лактовіт форте. Перед початком лікування хворі на БВ були поділені на дві групи – основну та контрольну.

Основна група, яка складалася з 60 хворих на БВ, була розподілена на дві підгрупи. Хворі першої і другої підгруп в якості етіологічної терапії отримували ПГМГФ у вигляді екстемпорально приготовленого лікарського засобу (вагінальний гель), який вводили в піхву двічі на добу на протязі 14 днів. Хворим другої підгрупи з дисбактеріозом кишечника першого та другого ступеня додатково призначали Лактовіт форте 2 рази, а з дисбактеріозом третього ступеня – 3 рази на добу, за 40 хв. до їди на протязі 14 днів.

Контрольна група хворих на БВ була розподілена на дві групи порівняння, кожна з яких, у свою чергу, розподілена на підгрупи № 1 і № 2:

- у групі порівняння № 1:

1) хворим першої підгрупи ( $n = 30$ ) призначали 2-відсотковий вагінальний крем з кліндоміцином по 5,0 г – 2 рази на добу на протязі 14 днів;

2) хворим другої підгрупі додатково призначали Лактовіт форте: хворим з дисбактеріозом кишечника першого та другого ступеня – 2 рази, а з дисбактеріозом третього ступеня – 3 рази на добу, за 40 хв. до їди на протязі 14 днів;

- у групі порівняння № 2:

1) хворим першої підгрупи в якості етіологічної терапії призначали метронідазол крем вагінальний по 5,0 г – 2 рази на добу на протязі 14 днів;

2) хворим другої підгрупи додатково призначали Лактовіт форте за вище вказаною методикою.

Після комплексного лікування серед хворих, які отримували:

- Лактовіт форте, констатовано:

1) стан нормобіоценозу – у 88 (97,8 %) хворих;

2) дисбактеріоз I ступеня – у двох (2,2 %);

- тільки етіотропне лікування, констатовано:

1) нормобіоценоз – у 70 (77,8 %);

2) дисбактеріоз I ступеня – у 14 (15,5 %);

3) дисбактеріоз II ступеня – у 6 (6,7 %) хворих.

Нормалізація показників імунного статусу мала корелятивну залежність з нормалізацією складу мікробіоти кишечника хворих на БВ, які були під нашим наглядом. Так, показники  $CD3+$  збільшились з  $48,41 \pm 1,31$  до  $50,78 \pm 1,28$  за рахунок  $CD4+$ , показники якого зросли з  $35,98 \pm 0,8$  до  $38,43 \pm 0,51$ . Збільшення показників  $CD3+$  та  $CD4+$  супроводжувалось зниженням:

- супресорної ( $CD8+$ ) субпопуляції – з  $24,21 \pm 1,3$  до  $21,54 \pm 0,36$ ;

-  $IgG$  – з  $16,0 \pm 0,09$  до  $12,7 \pm 0,15$ ;

-  $sIgA$  – з  $4,98 \pm 2,2$  до  $2,28 \pm 0,22$ .

Таким чином, після проведеного комплексного лікування хворих на БВ більшість досліджуваних показників імунного статусу мала тенденцію до нормалізації. Найбільш показові значення їх були у хворих основної групи, які отримували ПГМГФ та Лактовіт форте.

На пряму та опосередковану імуномодулюючу дію пробіотику вказують найбільші стабілізаційні показники імунного статусу у групах хворих на БВ, які отримували Лактовіт форте. Це обумовлено тим, що пробіотики разом з корекцією дисбіотичних порушень приводять до синтезу великої кількості ферментів та інших біологічно активних речовин, що дають імуномодулюючу дію. У реалізації імуномодулюючого ефекту особливе значення має феномен транслокації.

Аналіз отриманих результатів лікування показав, що найбільш високий процент виживності був серед хворих основної групи другої підгрупи, які отримували в якості місцевого етіотропного препарату ПГМГФ у виді вагінального гелю і Лактовіт форте. Віддалені результати спостереження також показали, що найменший

процент рецидивів БВ був серед хворих основної групи другої підгрупи.

Таким чином, проведені клінічні дослідження показали, що ПГМГФ у виді вагінального гелю має виражену антибактеріальну активність. Висока антибактеріальна активність ПГМГФ підтверджується високим процентом мікробіологічної санації хворих на БВ та низьким процентом рецидивів захворювання після проведеного лікування.

Застосування комбінованого препарату «Лактовіт форте» у комплексному лікуванні хворих на БВ сприяло поліпшенню самопочуття хворих:

- зменшались і зникали біль та здуття живота;
- у переважній більшості хворих завершувалася діарейний симптомокомплекс;
- зменшалася загальна слабкість;
- зникало відчуття дискомфорту.

1. Бактеріальний вагіноз – це полімікробна хвороба, обумовлена зміною нормальної вагінальної мікроекології з суттєвою проліферацією анаеробів як у видовому, так і в кількісному відношенні. Основну частку хворих на БВ склали жінки у віці найбільшої соціальної та репродуктивної активності населення. Мікробний дисбаланс у хворих на БВ мав три види: аеробний, анаеробний і змішаний, та по ступеню вираженості був у 33,3 % хворих помірним і у 56,7 % – значним. Серед чинників ризику виникнення та розвитку БВ самими значущими були: велика кількість статевих партнерів; використання речовин, які дають сперматоцидну дію, комбінованих оральних контрацептивів, внутрішньоматкових засобів з метою контрацепції; застосування антибіотиків; перенесені і супутні вірусні інфекції, запальні захворювання органів малого тазу; порушення ендокринної системи в анамнезі; захворювання шлунково-кишкового тракту і інфекції які передаються статевим шляхом.

2. Кліндамицин і препарати групи 5-нітроімідазолу є лікарськими препаратами, до яких найбільш чутливі мікроорганізми, що колонізують слизові оболонки піхви хворих на БВ. Альтернативою цим препаратам можуть бути тетрациклін, еритроміцин, ампіцилін, але вони мають меншу ефективність та значну побічну дію. Серед найбільш раціональних методик лікування хворих на БВ є топічне застосування (інтравагінальне) етіотропних препаратів. Однією з головних переваг місцевого введення препаратів є пряма дія на мікроорганізми, що викликають патологічний процес, шляхом створення висо-

Виражена коригуюча дія комбінованого препарату «Лактовіт форте» на дисбіотичні зміни щодо аутохтонних облигатних бактерій проявлялася у підвищенні їх популяційного рівня у порожнині кишечника.

Результати проведених досліджень є переконливим аргументом щодо високого рівня ефективності розробленого нами методу лікування хворих на БВ з застосуванням екстемпорального лікарського засобу – вагінального гелю з ПГМГФ та комбінованого пробіотику «Лактовіт форте».

Усе викладене вище є підставою для рекомендації запропонованої нами методики лікування хворих на БВ для широкого впровадження у клінічну практику лікарів дерматовенерологів та акушер-гінекологів.

### Висновки

ких концентрацій лікарських засобів безпосередньо у вогнищі ураження.

3. У результаті проведених досліджень імунного статусу хворих на БВ було виявлено: незначне зниження кількості *T*-лімфоцитів за рахунок хелперної (*CD4+*) та підвищення супресорної (*CD8+*) субпопуляцій, а також підвищення показників *B*-лімфоцитів (*CD19+*), сироваткових *IgA* та *IgG* при зниженні *IgM*. Встановлена низька функціональна активність нейтрофілів, що є одним із головних чинників відсутності місцевої запальної реакції слизових оболонок у хворих на БВ. Констатовано зниження *sIgA* у хворих на БВ, що пов'язано з порушенням функціонування епітеліальних клітин слизової піхви в умовах патологічного стану. Незначні зміни в ланках як клітинного, так і гуморального імунітету у хворих на БВ були обумовлені дизбіотичними змінами і мали функціональний характер та суттєво не впливали на перебіг захворювання.

4. Стан мікробіоти товстої кишки у хворих на БВ характеризувався зниженням рівня популяції аутохтонно-облігатних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, *E. coli lac*, *Staf. epid.*, *Staf. aureus*, *Strept. hly+spp.*) та зростанням умовно патогенних аутохтонних факультативних бактерій (бактероїдів, превотелл, пептококів, кластридій, протеїв, дріжджоподібних грибів). Зміни мікробіоценозу кишечника і слизових оболонок урогенітальних органів у хворих на БВ знаходяться в певній взаємозалежності та мали потребу в адекватній корекції. Ступень дизбіотичних порушень слизових оболонок кишечника і піхви у хворих на БВ мала пряму

кореляційну залежність як до, так і після проведеного лікування.

5. Для лікування хворих на БВ нами застосована м'яка лікарська форма – вагінальний гель з ПГМГФ, який запропоновано для екстемпорального виготовлення. Вагінальний гель з ПГМГФ належить до нетоксичних лікарських засобів. Порівняльні фізико-хімічні, біофармацевтичні, мікробіологічні і фармакологічні дослідження підтвердили нешкідливість, добру біодоступність та високу специфічну мікробіо-

логічну активність гелю з ПГМГФ до мікроорганізмів, асоційованих з БВ.

6. Розроблена комплексна терапія хворих на БВ із застосуванням вагінального гелю ПГМГФ та комбінованого препарату «Лактовіт форте», яка апробована, і доведена висока ефективність запропонованої методики. Доцільність запропонованої методики лікування хворих на БВ підтверджується сприятливими клініко-лабораторним результатами у 96,7 % хворих та скороченням рецидивів до 3,5 %.

### Практичні рекомендації

1. Лікарям-дерматовенерологам запропоновано і впроваджено в практичну медицину науково обґрунтовану комплексну терапію хворих на БВ, яка підвищує ефективність лікування, зменшує строки лікування, число та частоту рецидивів та вартість лікування.

2. Запропоновано удосконалені магістральні прописи і методику застосування вагінального гелю з ПГМГФ для топічного лікування хворих

на БВ у комплексі з призначенням комбінованого препарату «Лактовіт форте».

3. Висока ефективність запропонованої методики лікування хворих на БВ дозволяє вплинути на розповсюдженість цього захворювання та уникнути або зменшити кількість ускладнень захворювання і побічних, небажаних ефектів від проведеного лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Буданов П. В. Современные принципы терапии бактериального вагиноза / П. В. Буданов, З. М. Мусаев, А. Г. Асланов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2012. - Т. 11, № 2. - С. 58-62.
2. Муравьева В. В. Сочетание системного и местного применения метронидазола при лечении бактериального вагиноза у беременных / В. В. Муравьева, Т. Э. Карапетян, А. С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. - 2010. - № 4. - С. 71-74.
3. Плахова К. И. Бактериальный вагиноз: протокол ведения больных / К. И. Плахова // *Венеролог*. - 2007. - № 4. - С. 10-16.
4. Рахматулин М. Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atopobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии / М. Р. Рахматулина, К. И. Плахова // *Акушерство и гинекология*. - 2012. - № 3. - С. 88-92.
5. Синчихин С. П. Современные аспекты бактериального вагиноза: научное издание / С. П. Синчихин, О. Г. Черникина, О. Б. Мамиев // *Акушерство и гинекология*. - 2013. - № 8. - С. 19-24.
6. Тютюник В. Л. Диагностика и патогенетические аспекты терапии бактериального вагиноза / В. Л. Тютюник [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2012. - Т. 11, № 4. - С. 73-78.
7. Bohbot J. M. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain / J. M. Bohbot, J. P. Lepage // *Gynecol. Obstet. Fertil.* - 2012. - Vol. 40, No 1. - P. 31-36.
8. Gallo M. F. Bacterial vaginosis, gonorrhea, and chlamydial infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a longitudinal analysis of possible causal links / M. F. Gallo, M. Macaluso, L. Warner, M. E. Fleenor, E. W. Hook, I. Brill, M. A. Weaver // *Ann. Epidemiol.* - 2012. - Vol. 22, No 3. - P. 213-220.
9. Kumar N. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment – A brief note / N. Kumar, B. Behera, S. S. Sagiri, K. Pal, S. S. Ray, S. Roy // *J. Pharm. Bioallied Sci.* - 2011. - Vol. 3, No 4. - P. 496-503.
10. Marrs C. N. Evidence for *Gardnerella vaginalis* uptake and internalization by squamous vaginal epithelial cells: implications for the pathogenesis of bacterial vaginosis / C. N. Marrs, S. M. Knobel, W. Q. Zhu, S. D. Sweet, A. R. Chaudhry, D. J. Alcendor // *Microbes Infect.* - 2012. - Vol. 14, No 6. - P. 500-508.
11. Tomusiak A. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* isolated from cases of bacterial vaginosis / A. Tomusiak, M. Strus, P. B. Heczko // *Ginekol. Pol.* - 2011. - Vol. 82, No 12. - P. 900-904.



## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ С УЧЕТОМ МИКРОБИОТИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ

Дюдюн А. Д., Кружнова Е. В., Гладышев В. В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника» Бассейновая больница» Запорожского государственного медицинского университета  
Запорожский государственный медицинский университет

Решается научная проблема – повышение эффективности лечения больных бактериальным вагинозом (БВ) путём применения научно обоснованных показаний и методики комплексной терапии с назначением местно этиотропных средств и коррекции нарушений состояния микробиоты. Установлено, что на развитие и течение БВ имеют влияние: число половых партнеров, дисбиотические нарушения микробиоты влагалища (качественный и количественный состав), дисбиотические нарушения в кишечнике. У больных БВ обнаружены незначительные патогенетические изменения в звеньях как клеточного, так и гуморального иммунитета, которые имели функциональный характер, а также изменения качественного и количественного состава микробиоты влагалища и кишечника. Разработан способ лечения больных БВ с топическим применением биоцидного полимера полигексаметиленгуанидин фосфата в виде вагинального геля.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, патогенез, микробиотиоз, полигексаметиленгуанидин фосфат, местное лечение.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS TAKING INTO ACCOUNT THE MICROBIOTA AND IMMUNE DISORDERS

Dyudyun A. D., Kruzhnova H. V., Gladyshev V. V.

“Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine” SE

Medical Research and Training Center “University Hospital “Basin Hospital” of Zaporizhzhia State Medical University  
Zaporizhzhia State Medical University

The scientific problem is solved to increase the efficiency of treatment of patients with bacterial vaginosis (BV) by application of the science-based indications and method of complex therapy with local prescription of etiotropic remedies and correction of the microbiota condition abnormalities. It has been found that BV development and course are influenced by overstock of sexual partners, the abnormalities of the vagina microbiota (its qualitative and quantitative structure), bowels abnormalities. Among patients with BV the slight pathogenetic changes in the components of the cellular and humoral immunity possessing functional aspects, and abnormalities of qualitative and quantitative composition of the vagina and bowels microbiota have been detected. The methods of medical treatment of patients with BV by topical application of biocides polymer of polyhexamethyleneguaniden phosphate in the form of vaginal gel have been developed.

**Keywords:** bacterial vaginosis, pathogenesis, microbiocenosis, polyhexamethyleneguaniden phosphate, local treatment.

---

Дюдюн Анатолий Дмитриевич – зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», д-р мед. наук, профессор.  
Кружнова Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог Учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» Бассейновая больница» Запорожского государственного медицинского университета.

Гладышев Виталий Валентинович – зав. кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета, д-р фарм. наук, профессор.

[andd@ua.fm](mailto:andd@ua.fm)