

Вагинальный микробиоценоз: новые данные и новые подходы к рецидивирующим выделениям

ПУСТОТИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины Академии медицинского образования имени Ф. И. Иноземцева (г.Санкт-Петербург)

Доктор медицинских наук, руководитель научно-образовательного проекта «Экспертология» (г.Москва)

Презентация подготовлена при поддержке компании LLC Innotech

Самая частая причина обращений женщин к врачу акушеру-гинекологу

«Вагинальные выделения»
«Выделения из половых путей»

=

«МОЛОЧНИЦА»

≠

Вульвовагинальный
кандидоз



- Бактериальный вагиноз
- Вульвовагинальный кандидоз
- Аэробный /атрофический вульвовагинит
- Цитолитический вагиноз
- Инфекции, передаваемые половым путем
- Воспалительные заболевания органов малого таза



Самодиагностика – плохо!



У 95 женщин с самостоятельно установленным диагнозом ВВК:

- 34% - ВВК
- 19% - бактериальный вагиноз
- 21% - смешанный вагинит
- 14% - норма
- 2% - трихомонадная инфекция
- 11% - другое

Вагинальный биоценоз

вагинальная микрофлора + слизистая оболочка влагалища

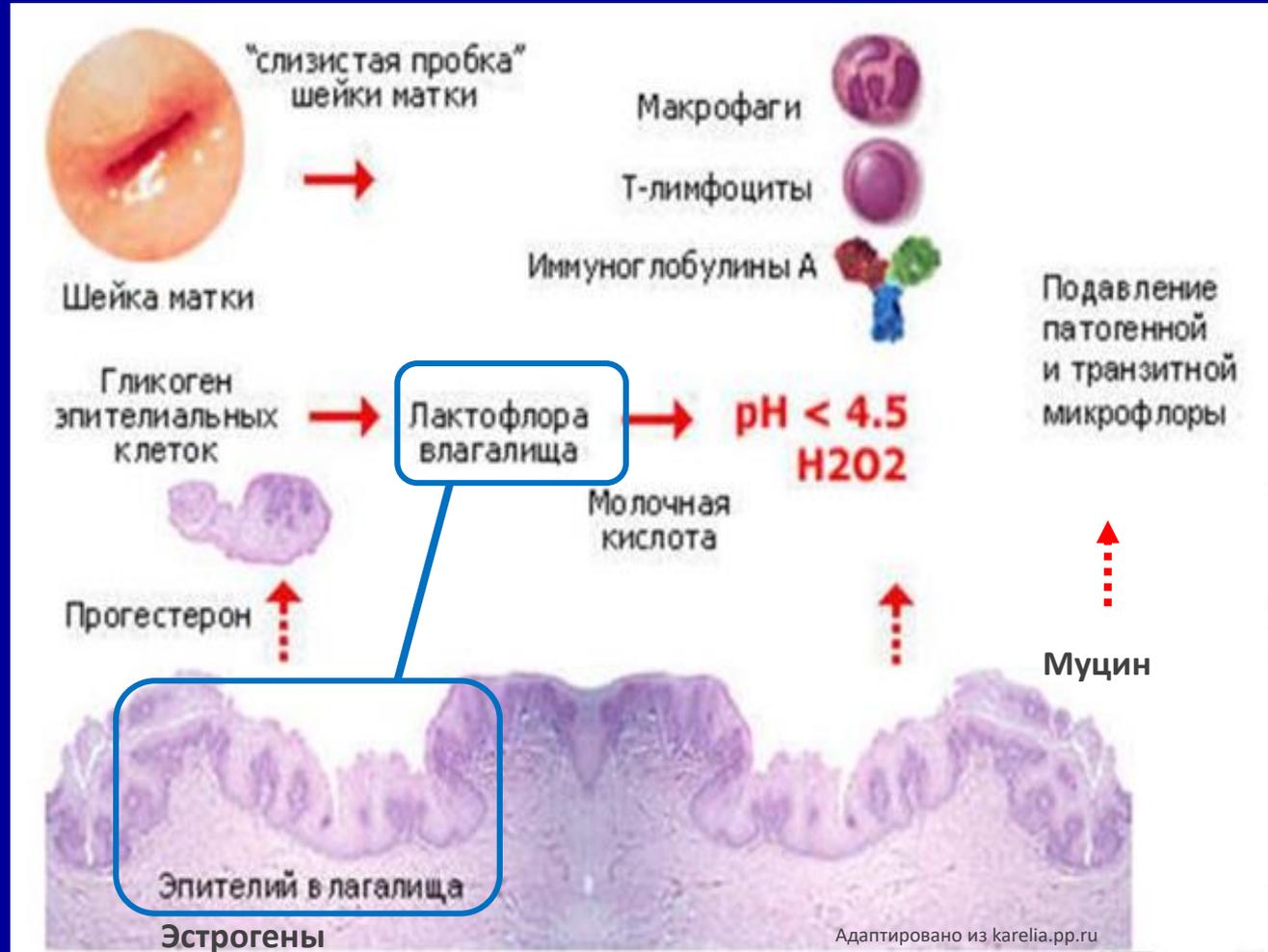
Подавление
лактофлоры и рост
УПМ

и/или

Повреждение
слизистой оболочки
влагалища



Вагинальные
инфекции



Вагинальная микрофлора - НОРМА

у женщин репродуктивного возраста

95%
ЛАКТОБАКТЕРИИ 10^7 - 10^9 КОЕ/мл
pH < 4,5

5%
УПМ

***Bacteria Detected by Broad-range PCR with Pyrosequencing**

<i>Anaerococcus prevotii</i>
<i>Atopobium vaginae</i>
<i>Dialister microaerophilus</i>
<i>Dialister</i> sp. Type 2
<i>Eggerthella</i> sp. Type 1
<i>Fingoldia magna</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Lactobacillus iners</i>
<i>Lactobacillus jensenii</i>
<i>Megasphaera</i> sp. Type 1
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Peptoniphilus harei</i>
<i>Prevotella amnii</i>
<i>Prevotella bivia</i>
<i>Prevotella disiens</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Prevotella timonensis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>
<i>Aerococcus christensenii</i>
BV-associated bacterium 1 (BVAB1)
BV-associated bacterium 2 (BVAB2)
<i>Gemella asaccharolytica</i>
<i>Leptotrichia amnionii</i>
<i>Mageeibacillus indolicus</i>
<i>Megasphaera</i> sp. Type 2
<i>Parvimonas micra</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> genogroup 3
<i>Prevotella</i> genogroup 4
<i>Sneathia sanguinegens</i>
<i>Streptococcus galloyticus</i>

Srinivasan S et al. J Infect Dis 2016

Основные причины вагинальных выделений

Бактериальный вагиноз

АНАЭРОБЫ аэробы грибы

Аэробный вульвовагинит

Анаэробы АЭРОБЫ грибы

Вульвовагинальный кандидоз

Анаэробы аэробы ГРИБЫ

Алгоритм обследования женщин с жалобами на выделения из половых путей:

1. Оценка жалоб

- Характер и длительность выделений
- Наличие зуда, запаха, болей
- Связь выделений с менструальным циклом, половой активностью, возрастом, соматическими и гинекологическими заболеваниями

2. Осмотр в зеркалах

- определение источника выделений (из влагалища или шейки матки)
- характеристика выделений
- состояние кожи и слизистой наружных половых органов, влагалища и шейки матки

3. pH-метрия вагинальных выделений

4. Микроскопия вагинального мазка (нативного или окрашенного по Граму)

5. ПЦР- тест из цервикального канала на ИППП

6. Бимануальное исследование органов малого таза



Алгоритм обследования женщин с жалобами на выделения из половых путей:

1. Оценка жалоб

- Характер и длительность выделений
- Наличие зуда, запаха, болей
- Связь выделений с менструальным циклом, половой активностью, возрастом, соматическими заболеваниями

2. Осмотр в зеркалах

- определение источника выделений (из влагалища, матки)
- характеристика выделений
- состояние кожи и слизистой наружных половых органов, влагалища и шейки матки

3. pH-метрия вагинальных выделений

4. Микроскопия вагинального мазка

5. ПЦР- тест из цервикального канала на ИППП

6. Бимануальное исследование органов малого таза

????????

1. ПЦР тест на 10 и более инфекций из цервикального канал
2. Бактериальный посев из цервикального канала
3. ВПЧ-тестирование + PAP-тест
4. Микроскопия мазка из «трех зон» (уретра, влагалище, цервикальный канал)

Интервью с профессором - микробиологом Анкирской А.С.

Интервью с доктором медицинских наук, профессором Анкирской А.С.

Микроскопия – только морфология микробных клеток

- Идентификация микробных возбудителей с помощью микроскопии мазка в клинической практике мало информативна.

Landers DV, et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1104-1010.

Youtube.com/expertologiya

...С целью уменьшения рисков получения ложноположительных результатов рекомендуется брать материал из места предполагаемой локализации инфекционного процесса.

Лабораторная диагностика ИНВИТРО

Исследование

Микроскоп. иссл. мазка

Микроскопическая картина:

"V" влагалище:

- Эпителиальные клетки 10-15 в п/зр
- Лейкоциты 5-8 в п/зр
- Флора смешанная в большом количестве, дрожжеподобные грибы.

"С" шейка матки, цервикальный канал:

- Эпителиальные клетки 10-15 в п/зр
- Лейкоциты 10-12 в п/зр
- Флора смешанная в большом количестве, дрожжеподобные грибы.

"U" уретра:

- Эпителиальные клетки 10-12 в п/зр
- Лейкоциты 8-10 в п/зр
- Флора смешанная в небольшом количестве.

Трихомонады, гонококки, "ключевые" клетки не обнаружены.

Комментарии к заявке:

Локализация: Отделяемое влагалища, шейки матки, уретры

Критерии диагностики

Бактериальный вагиноз

АНАЭРОБЫ аэробы грибы

Критерии Амсея:

1. Серо-белые жидкие выделения
2. Рыбный запах
3. Микроскопия вагинального мазка:
 - **Лейкоциты МЕНЕЕ или БОЛЕЕ 10 в п/зр**
 - ± «Ключевые клетки»
4. pH 4,5-5,5

Аэробный вульвовагинит

Анаэробы **АЭРОБЫ** грибы

1. Выделения гноевидные
2. Гиперемия вульвы
3. Микроскопия вагинального мазка:
 - **Лейкоциты БОЛЕЕ 10 в п/зр**
4. pH > 6

Вульвовагинальный кандидоз

Анаэробы аэробы **ГРИБЫ**

1. Выделения творожистые
2. Гиперемия вульвы
3. Микроскопия вагинального мазка:
 - **Лейкоциты БОЛЕЕ 10 в п/зр**
 - **Споры и мицелий грибов**
4. pH любой

Бактериальный вагиноз – это не самостоятельное заболевание, а дисбиоз, возникающий в результате нарушений гомеостаза в организме



При рецидивирующем БВ необходимо проводить анализ факторов риска, вызывающих нарушение микробиоценоза

- Дисбактериоз кишечника
- Инфекция мочевых путей (в т.ч. бессимптомная бактериурия)
- Использование медикаментов (антибиотики, антисептики, ГК)
- Кровотечение из половых путей
- «Инородные» тела во влагалище (швы/пессарии, тампоны)
- Сексуальная активность
- Интимная эпиляция
- Чрезмерная интимная гигиена (спринцевания, антисептики) и др.

Проблема рецидивов вульвовагинальных инфекций: что к ним приводит?

- 8% пациенток имеют сложное течение вагинита с отсутствием ответа на лечение или быстрым рецидивом симптомов⁴
- У 15-35% женщин рецидив возникает в течение месяца⁵
- ✓ **Нерациональная антибиотикотерапия**
- ✓ **Накопленная резистентность к азолам:** многие виды *C. non-albicans* устойчивы к лечению как системными (флуконазол), так и местными азолами (миконазол)¹
- ✓ **Реинфекция** макроорганизма грибами рода *Candida spp.*, обитающими в более глубоких слоях вагинального эпителия²
- ✓ **Биопленки**, способствующие резистентности возбудителей³
- ✓ **Угнетение местного иммунитета**³
- ✓ **Использование ГКС** в составе локальных препаратов⁶
- ✓ **Повреждение слизистой** влагалища и вульвы⁷

1. Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2017; 57(2):139-145.

2. Kenechukwu et al. Novel Intravaginal Drug Delivery System Based on Molecularly PEGylated Lipid Matrices for Improved Antifungal Activity of Miconazole Nitrate. Hindawi BioMed Res Intern. 018, 18.

3. С. А. Божкова и соавт. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16 (2): 149-156.

4. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017 44(2):159-177Vaginitis: Beyond the Basics. Mills BB.

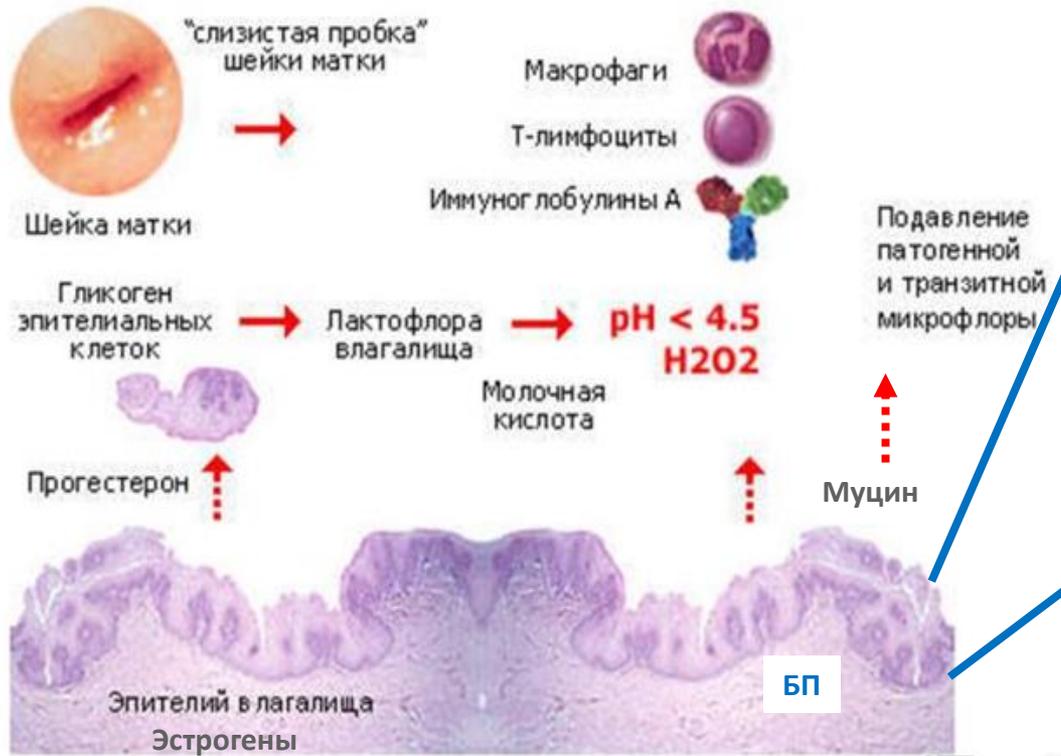
5. Donders GG, Zodzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. Expert Opin Pharmacother 2014; 15 (5):645-57

6. Reid J, Monso E. Glucocorticoids and antibiotics, how do they get together? EMBO Molecular Medicine. 2015; 7 (8): 992-993

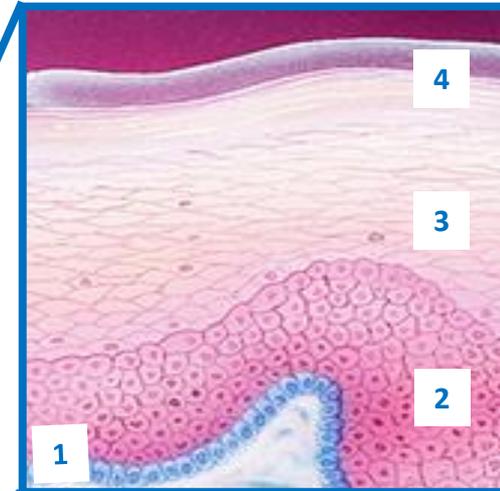
7. Пустотина ОА, Остроменский ВВ. Анализ распространенных стереотипов ведения женщин с выделениями из половых путей. Эффективная фармтерапия, 2019

Вагинальный биоценоз

вагинальная микрофлора + слизистая оболочка влагалища



Слизистая оболочка влагалища



Многослойный плоский эпителий

1. Базальный слой
2. Митотически активный – парабазальный слой
3. Промежуточный гликогенсодержащий слой
4. Поверхностный – слущивающийся

БП - базальная пластинка (подслизистый слой) состоит из соединительной ткани с большим количеством коллагеновых и эластиновых волокон



Анализ распространенных стереотипов ведения женщин с выделениями из половых путей

О.А. Пустотина, д.м.н., проф., В.В. Остроменский, к.м.н.

- Использование **увлажняющих безгормональных гелей** необходимо рекомендовать женщинам не только при наличии вульвовагинальной атрофии в постменопаузальном возрасте, но и при появлении любого вульвовагинального дискомфорта, возникающего нередко в результате чрезмерной интимной гигиены, сексуальной активности, использования антисептических средств и многих других факторов, обеспечивая увлажняющее, смягчающее, восстанавливающее и защитное действие на слизистую оболочку влагалища.



Уровень доказательности В

Med Mal Infect. 2019 May;49(3):194-201. .



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses xxx (2019) xxx-xxx

Original article

PRISM study: Comparison of a nystatin-neomycin-polymyxin B combination with miconazole for the empirical treatment of infectious vaginitis[☆]

Étude PRISM : comparaison de l'association nystatine-néomycine-polymyxine B versus miconazole dans le traitement probabiliste de la vaginite infectieuse

J.M. Bohbot^{a,*}, A. Goubard^a, F. Aubin^b, Y. Mas^c, E. Coatantiec^c, N. Lucas^c, F. Verrière^c

^a Institut Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^b Venn Life Sciences, 63, boulevard Haussmann, 75008 Paris, France

^c Laboratoire Innotech International, Groupe Innothera, 22, avenue Aristide-Briand, 94110 Arcueil, France

2019

Новое международное многоцентровое², рандомизированное двойное слепое сравнительное³ исследование

4
страны

Франция, Чехия, Словения, Сербия

658

Пациенток с аномальными вагинальными выделениями и симптомами инфекционного вагинита

Этиология вагинальных выделений, сопровождающихся симптомами воспаления

- Вульвовагинальный кандидоз – 33%
- Вульвовагинальный кандидоз + аэробный вагинит/ Бактериальный вагиноз – 25%
- Аэробный вагинит – 17%
- Бактериальный вагиноз – 16%
- ИППП – 9%

Механизм действия Полижинакс

Нистатин + Полимиксин В + Неомидин + Диметикон

1 Два антибиотика с бактерицидным действием

ПОЛИМИКСИН В - Группа полимиксинов, циклический полипептид

Грам -: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*

НЕОМИЦИН - Антибиотик широкого спектра действия – аминогликозид

Грам - и грам +: *Ecoli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Moraxella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *St aureus*, *St epiderm*

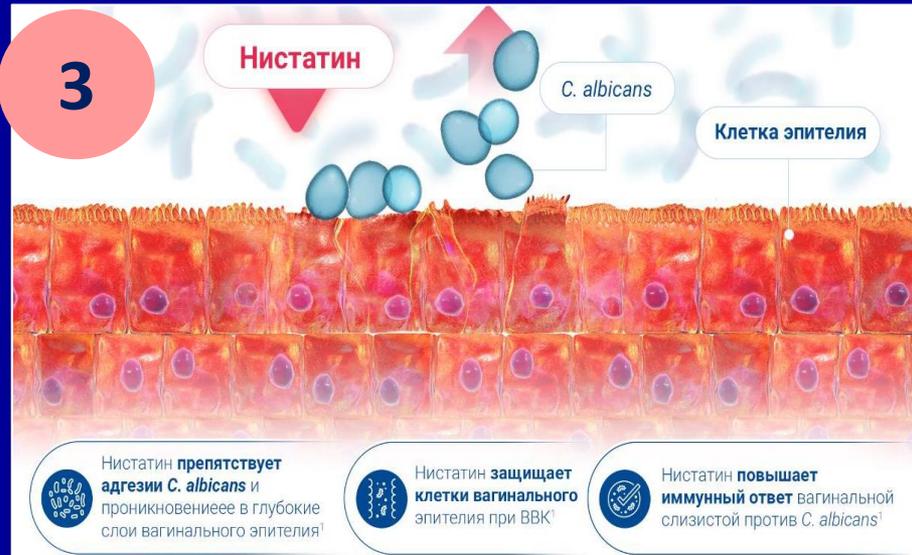
Инструкция к препарату Полижинакс №011782

2 Разрушает полисахаридный матрикс биопленки



Ranita Roy et al. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *VIRULENCE*. 2018; 9 (1): 522–554.

3 Нистатин



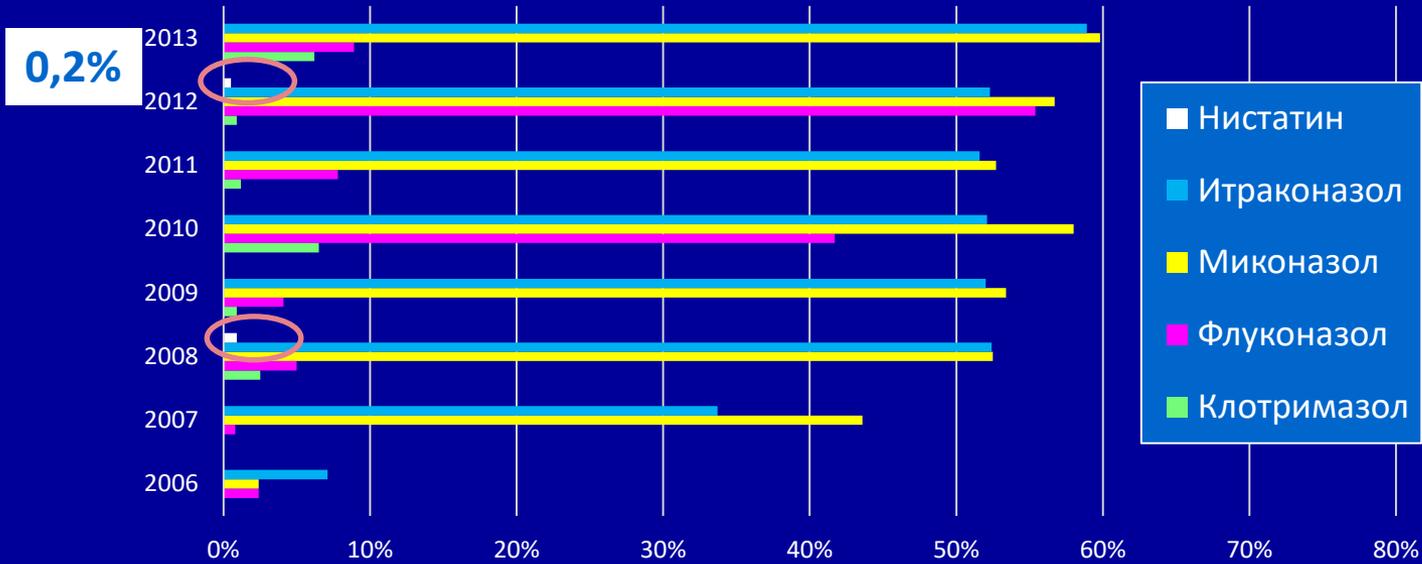
Zhang et al. Nystatin enhancea the immune response against *C albicans* and protect the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. *BMC Microbiology*. 2018;18(1):166.

4 Диметикон (эмолент) -

способствует защите эпителиального покрова, сохранению и восстановлению липидного состава, поддерживает влажность слизистой оболочки, уменьшает зуд и раздражение

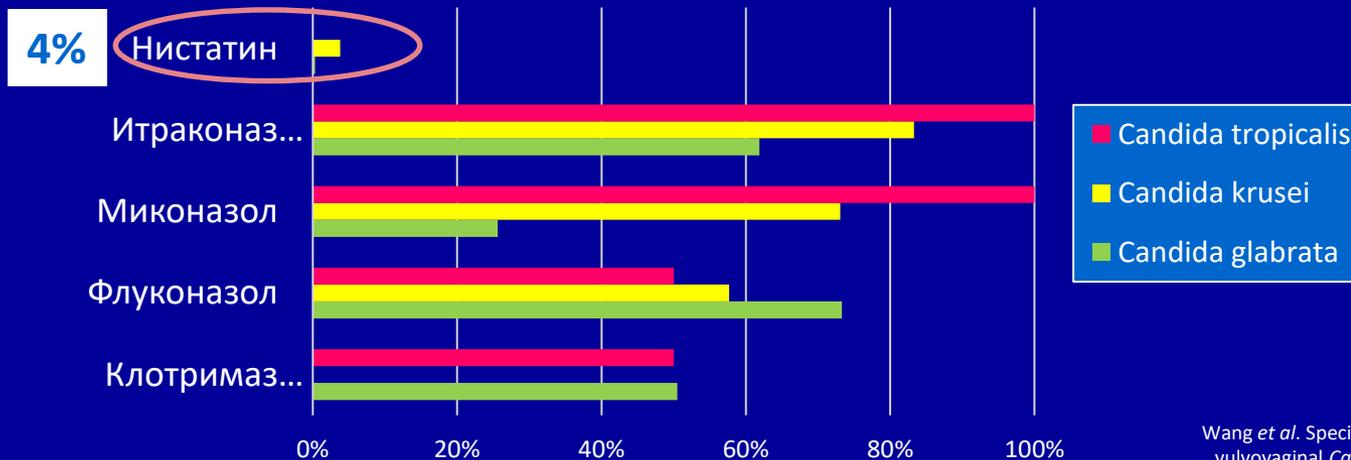
Virgili A, et al. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosis: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 189–194.

Устойчивость *in vitro* *C. albicans* к клотримазолу, флуконазолу, миконазолу, итраконазолу и нистатину за 8-летний период



2 204 изолята *Candida spp.*, выделенных от 2122 пациентов, страдающих ВВК

Устойчивость *in vitro* *C. non-albicans* к клотримазолу, флуконазолу, миконазолу, итраконазолу и нистатину за 8-летний период



Topical Treatment of Infectious Vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic Drugs on the Growth of Normal Vaginal *Lactobacillus* Strains

Christel Neut¹, François Verrière^{2*}, Hans J. Nelis³, Tom Coenye³

Влияние 17 фармацевтических препаратов при местном лечении их активных ингредиентов на 3 основных штамма *Lactobacillus* (in vitro)

Active ingredient	Minimum inhibitory concentration		
	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. jensenii</i>
Antiseptics			
Chlorhexidine (%)	0.04	0.01	0.02
Polyvinylpyrrolidone (povidone) (%)	0.078	0.078	0.078
Antifungal agents			
Clotrimazole (mg/L)	>4	>4	>4
Econazole (mg/L)	>4	>4	>4
Ketoconazole (mg/L)	>4	>4	>4
Miconazole (mg/L)	>4	>4	>4
Natamycin (mg/L)	>512	>512	>512
Nystatin (mg/L)	>16	>16	>16
Antibiotics			
Chloramphenicol (mg/L)	8	8	8
Clindamycin (mg/L)	>8	>8	>8
Metronidazole (mg/L)	>512	>512	>512
Neomycin (mg/L)	128	512	128
Ornidazole (mg/L)	>16	>16	>16
Polymyxin B (mg/L)	256	256	256

Выводы: Комбинированный препарат нистатин-неомицин-полимиксин В не влияет на рост трех штаммов *Lactobacillus*

Table 3. MID of pharmaceutical products (n = 17) for the 3 *Lactobacillus* strains.

Marketed product	Minimum inhibitory dilution (% dilution of the marketed product)		
	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. jensenii</i>
Antiseptics			
CP	50%	25%	1.56%
G†	1.56%	0.4%	1.56%
P	12.5%	12.5%	6.25%
Antifungal agents			
C	12.5%	12.5%	12.5%
F4	25%	12.5%	25%
F12	50%	12.5%	50%
K	3.125%	6.25%	6.25%
M†	0.8%	3.125%	12.5%
N	6.25%	6.25%	6.25%
Antibiotics/Antifungal agents			
CK†	0.4%	0.2%	1.56%
MM†	0.1%	6.25%	0.2%
MMNP	6.25%	6.25%	3.125%
MNN†	0.8%	3.125%	12.5%
NNP	1.56%	6.25%	3.125%
ONN†	0.8%	6.25%	0.2%
TNN†	0.8%	3.125%	3.125%
Antiparasitic/Antifungal agent			
NN†	0.4%	0.4%	0.2%

CP: chlorquinaldol-promestriene; G: chlorhexidine gluconate; P: povidone iodine; C: clotrimazole; F4: fenticonazole 40 mg/mL; F12: fenticonazole 120 mg/mL; K: ketoconazole; M: miconazole; N: natamycin; CK: clindamycin-ketoconazole; MM: metronidazole-miconazole; MMNP: metronidazole-miconazole-neomycin-polymyxin B-*Centella asiatica*; MNN: metronidazole-neomycin-nystatin; NNP: nystatin-neomycin-polymyxin B; ONN: ornidazole-neomycin-nystatin; TNN: ternidazole-neomycin-nystatin; NN: nifuratel-nystatin.

†: Vaginal formulations with an MID at or below the critical threshold of 0.8% for one or more *Lactobacillus* strains.

Второй этап лечения с использованием аскорбиновой, молочной кислоты, пробиотиков



Цитолитический вагиноз

Жалобы: Зуд, жжение, «горение» во влагалище, диспареуния, дизурия

Микроскопия мазка, окрашенного по Граму

- эпителиальные клетки в подавляющем большинстве подвергнуты цитолизу, в мазке преобладают элементы деструкции клеток, детрит, обнаженные ядра поверхностных и промежуточных клеток;
- лейкоциты отсутствуют или их количество не превышает 10 в поле зрения;
- микрофлора в большом количестве, представлена морфотипом типичных лактобацилл.

Культуральное исследование

- обильный рост только лактобацилл, сопутствующая микрофлора, как правило, отсутствует.

Анكيرская АС, Муравьева ВВ. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов, (Медицинские технологии). Москва 2011

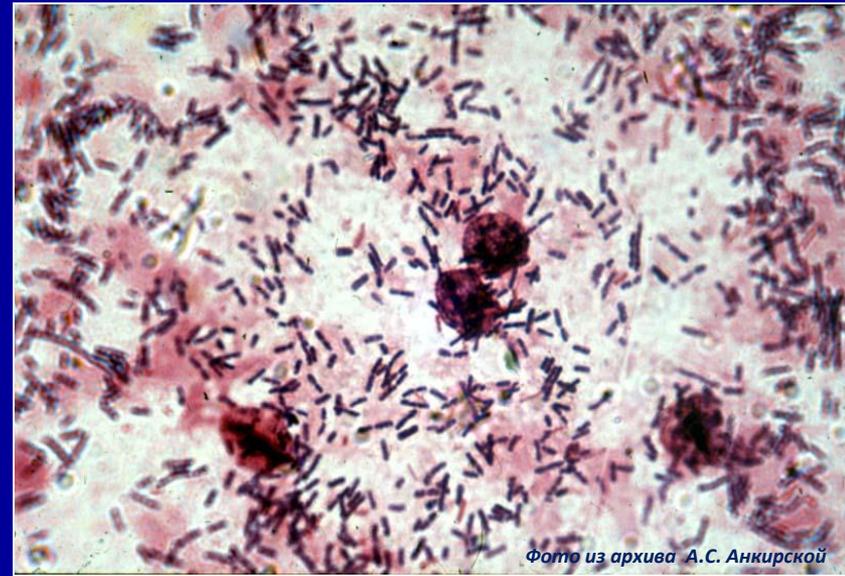


Фото из архива А.С. Анكيرской

«...Если мы видим в мазке морфотипы лактобактерии или они выявляются при посеве, даже при бактериальном вагинозе, то не нужен второй этап лечения, потому что при уничтожении этиологического фактора лактобактерии сами займут свою нишу. Но когда лактобактерий совсем нет, то есть смысл во втором этапе. При БВ могут быть самые разные виды лактобактерий. В норме обычно один, редко два вида лактобактерий, при бактериальном вагинозе бывает 4-5, но в небольшом количестве».

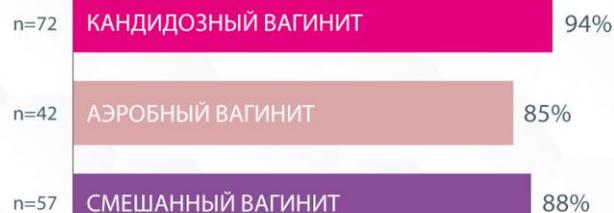
Из интервью проф. Анكيرской А.С. НОП «Экспертология» 10.10.2019г



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ВАГИНИТАХ

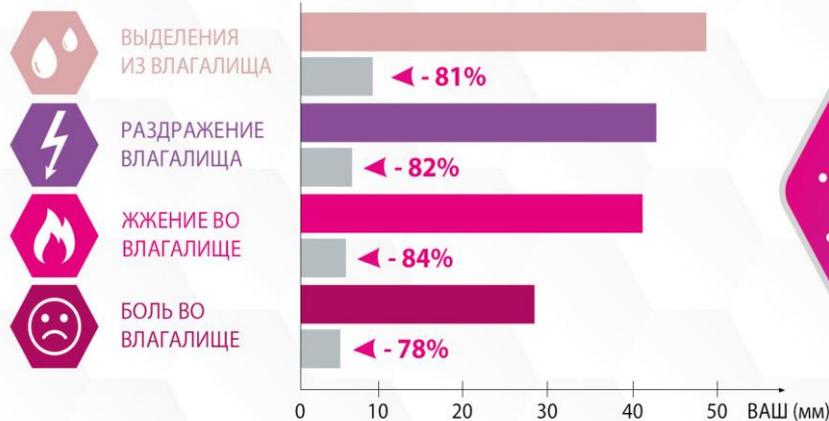
**ОБЩАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПОЛИЖИНАКС¹**

91%



✓ **Комплаентность пациенток в группе, получавшей Полижинакс, составила 96,6%**

УЛУЧШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ*



Снижение интенсивности клинических симптомов

- со **2** дня лечения
- до **84%** после 12 дней лечения

Препарат выбора* при количестве лейкоцитов в вагинальном мазке > 10 в п/зр

*при исключении ИППП



Экспертология
научно-образовательный проект

**НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ПРОЕКТ
В СФЕРЕ АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ**



**Под руководством
Пустотиной О. А.**

Спасибо за внимание!

