



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 2
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 2

Оригинальное исследование
УДК 618.15:615.372-084
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-4>

ФАГОТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Ульяна Владимировна Пилецкая¹, Константин Юрьевич Макаров², Татьяна Михайловна Соколова^{3✉}

^{1, 2, 3}Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

¹pil_ula@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3299-117X>

²fdpngma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>

^{3✉}tatyana3965@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3435-3536>

Аннотация. Бактериальный вагиноз – инфекционное невоспалительное заболевание влагалища. В последние годы интерес к проблеме рецидивирования данного заболевания только возрастает. В данной статье мы сравнивали эффективность лечения бактериального вагиноза при помощи стандартных схем с применением метронидазола и хлоргексидина биглюконата с комбинацией данных схем совместно с комплексом бактериофагов в гелевой форме. Оценку эффективности терапии проводили с помощью критериев R. Amsel. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение комплекса бактериофагов не приводит к улучшению показателя излеченности. Однако, применение комплекса бактериофагов совместно с основным антибактериальным лечением бактериального вагиноза достоверно снижает процент рецидивов в течение года.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, фаготерапия, фаголизис, метронидазол, хлоргексидин, противорецидивная терапия

Для цитирования: Пилецкая У.В. Фаготерапия в профилактике рецидивов бактериального вагиноза / У.В. Пилецкая, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 20-24. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-4>.

PHAGE THERAPY IN THE PREVENTION OF BACTERIAL VAGINOSIS RELAPSES

Ulyana V. Piletskaya¹, Konstantin Y. Makarov², Tatyana M. Sokolova^{3✉}

¹⁻³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

¹pil_ula@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3299-117X>

²fdpngma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>

^{3✉}tatyana3965@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3435-3536>

Abstract. Bacterial vaginosis is an infectious non-inflammatory disease of the vagina. In recent years, interest in the problem of recurrence of this disease has significantly increased. In this article, we compared the effectiveness of the treatment of bacterial vaginosis using standard schemes with metronidazole and chlorhexidine bigluconate in a combination of these schemes together with a complex of bacteriophages in a gel form. The effectiveness of therapy was evaluated using the R. Amsel criteria. The data obtained by us indicate that the use of the bacteriophage complex does not lead to an improvement in the recovery rate. However, the use of a bacteriophage complex in combination with the main antibacterial treatment of bacterial vaginosis significantly reduces the percentage of relapses during a year.

Keywords: bacterial vaginosis, phage therapy, phagolysis, metronidazole, chlorhexidine, anti-relapse therapy

For citation: Piletskaya U.V. Phage therapy in the prevention of bacterial vaginosis relapses / U.V. Piletskaya, K.Yu. Makarov, T.M. Sokolova // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 2. – P. 20-24. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-4>.



Бактериальный вагиноз является распространенным невоспалительным заболеванием влагалища. Диагноз устанавливается на основании наличия не менее чем 3 из 4 критериев R. Amsel: гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища; значение pH влагалищного экссудата $>4,5$; положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле влагалищного отделяемого с 10 % раствором КОН в равных пропорциях); изменения микроценоза влагалища, выявляемые при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого. Чувствительность критериев R. Amsel для диагностики БВ составляет 92 % и специфичность – 77 %, что позволяет использовать их в клинической практике [5].

В результате метаболизма анаэробных грамотрицательных бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, под влиянием их ферментативных систем образуются летучие амины, которые совместно с органическими кислотами оказывают цитотоксическое действие и вызывают десквамацию эпителиальных клеток [1], продукты метаболизма анаэробной *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma*, *Bacteroides*, *Prevotella* – пропионат и бутират способны приводить к повреждению ДНК эпителиальных клеток шейки матки при ВПЧ, что в свою очередь может привести к развитию неопластического процесса [7]. Также к осложнениям бактериального вагиноза относят вагиниты, они развиваются в 40-50 % случаев, а с воспалительными заболеваниями органов малого таза бактериальный вагиноз

ассоциирован в 41,2 % случаев [8]. Бактериальный вагиноз является фактором риска для возникновения рака шейки матки [10], ВИЧ-инфицирования и других инфекций, передающихся половым путем [11].

Несмотря на наличие ряда пероральных и интравагинальных антибактериальных препаратов для лечения бактериального вагиноза, лечение этого состояния остается сложной задачей. Рецидивирующий бактериальный вагиноз встречается более чем у 50 % пациентов, получающих рекомендованное лечение [12].

Первичная неэффективность стандартных схем терапии с использованием препаратов метронидазола составляет 10-15 %, рецидивы в течение года после его изолированного применения достигают 69 % [6]. Изолированное применение геля с бактериофагами также недостаточно эффективно, рецидив возникает в 23 % случаев [9].

Комбинация фагоантибиотикотерапии особенно эффективна для разрушения микробных биопленок – частота рецидивов воспалительных заболеваний влагалища снижается в 4,2 раза [2]. Комбинации из бактериофагов и антибиотиков, увеличивающие эффективность лечения, появляется синергизм, приводящий к быстрой эрадикации патогенных бактерий при использовании сублетальных концентраций антибиотиков и фага, часто с увеличением вирулентности фагов. Комбинация бактериофага с антибиотиком может профилактировать образования резистентных бактерий [3]. Эффективность комбинации антибиотик-бактериофаг может достигать 97,5 %, что позволяет рекомендовать эту комбинацию для лечения бактериального вагиноза [4].

Материалы и методы

Исследование было проведено в 2018–2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие 120 женщин 18-45 лет с подтвержденным критериями R. Amsel диагнозом бактериальный вагиноз. После подписания информированного согласия все женщины на первичном приеме проходили следующие обследования: влагалищное исследование, осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах, забор материала заднего свода влагалища на бактериоскопическое и бактериологическое исследование, исследование pH влагалищного содержимого с помощью тест-полосок «Кольпотест», аминотест с влагалищным отделяемым. Далее пациентки распределялись на 4 репрезентативные группы в зависимости от метода лечения бактериального вагиноза. В 1 группу (n=30) вошли пациентки, в лечении которых применялся метронидазол в гелевой форме (0,75 %) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней, во 2 группе (n=30) методом лечения бактериального вагиноза была выбрана схема с применением хлоргексидина биглюконата, 16 мг по 1 вагинальной

табл. 2 раза в сутки, в течение 10 дней далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней. Лечение пациенток 3 группы (n=30) проводилось метронидазолом в гелевой форме (0,75 %) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней совместно с препаратом поливалентного бактериофага для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней, 4 группа (n=30) – лечение проводили хлоргексидина биглюконатом, 16 мг по 1 вагинальной табл. 2 раза в сутки, в течение 10 дней совместно с препаратом поливалентного бактериофага для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней. Второй визит был назначен на 7 день лечения, где оценивали промежуточную эффективность с помощью критериев R. Amsel. Третий визит назначали через 10-14 дней после проведенного лечения, оценивали эффективность лечения, проводилось клиническое обследование: бактериоскопическое, бактериологическое, pH метрия влагалищного отделяемого, аминотест. Четвертый визит осуществлялся через год от лечения бактериального вагиноза для оценки длительности безрецидивного периода.



Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток в исследуемых группах $28,86 \pm 7,20$ (от 18 до 45 лет), статистически значимого различия по возрасту в группах не было ($p > 0,05$). Достоверных различий по наличию жалоб на пенистые выделения из половых путей, результатам бактериоскопического исследования, положительному аминному тесту и уровню pH не было ($p > 0,05$). При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища возбудители не выявлены ни в одной группе.

В 1 группе все пациентки при обращении в женскую консультацию предъявляли жалобы на обильные пенистые выделения из половых путей. У всех пациенток было выявлено повышение pH ($5,87 \pm 0,4$) влагалищного содержимого при помощи тест-полосок «Кольпотест», аминотест оказался положительным у 28 (93,33 %), ключевые клетки выявлены в 27 пробах (90 %). Через 10-14 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью исчезли у 14 женщин (46,67 %) ($p < 0,0001$). Аминотест оказался положительным в 11 пробах (36,67 %), ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены у 6 пациенток (20 %) ($p < 0,0001$), мицелий грибов у 7 (23,33 %). При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища были выявлены *Candida albicans* у 7 пациенток (23,33 %), *Staphylococcus epidermidis* у 1 (3,33 %), *Streptococcus* spp. — 1 (3,33 %). Таким образом, эффективность метронидазола для вагинального применения согласно критериям R. Amsel составила 46,67 %. У 7 (23,33 %) исследуемых препарат не показал свою эффективность. В 7 (23,33 %) случаях применение метронидазола спровоцировало вульвовагинальный кандидоз, а у 2 (6,67 %) пациенток развился вагинит. Через год после лечения среди обследованных женщин предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей 14 (46,67 %), повышение pH выше 4,5 регистрировалось у 15 (50 %), положительный аминотест — у 14 (46,67 %), ключевые клетки обнаружены у 12 (40 %).

Все пациентки 2 группы на первичном приеме предъявляли жалобы на обильные пенистые выделения из половых путей. При исследовании отделяемого заднего свода влагалища аминотест был положительным у 28 женщин (93,33 %), ключевые клетки при бактериоскопии обнаружены у 19 (63,3 %). У всех женщин pH влагалищного отделяемого было высоким и составляло $6,37 \pm 0,3$. Через 10-14 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью регрессировали у 11 женщин (36,67 %) ($p < 0,001$). Аминотест остался положительным у 8 (26,67 %) пациенток ($p < 0,001$). При бактериоскопическом исследовании ключевые клетки сохранялись у 7 (23,33 %) ($p = 0,001$), мицелий грибов у 5 (16,67 %). В бактериологическом посеве отделяемого заднего свода влагалища обнаружены *Candida albicans* в 4 (13,33 %) пробах, *Klebsiella* spp. в 1 (3,33 %). Таким образом, эффективность хлор-

гексидина биглюконата для вагинального применения составила 36,67 % по критериям R. Amsel. Неэффективен препарат оказался у 10 (33,33 %) пролеченных. Вульвовагинальный кандидоз возник у 5 (16,67 %), цитолитический вагиноз развился у 1 (3,33 %), обнаружен вагинит у 3 (10 %). Через 1 год после лечения у 13 (43,33 %) женщин сохранились обильные пенистые выделения из половых путей, превышение 4,5 pH и ключевые клетки при бактериоскопии. Аминотест был положительным у 12 (40 %).

В 3 группе у всех обследованных было выявлено повышение pH ($5,8 \pm 0,66$) влагалищного содержимого при помощи тест-полосок «Кольпотест», аминотест был положительным у 28 (93,33 %), ключевые клетки выявлены в 28 пробах (93,33 %). Через 10-14 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью исчезли у 18 женщин (60,00 %). Аминотест оказался положительным в 5 пробах (16,67 %) ($p < 0,001$), ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены у 5 пациенток (16,67 %) ($p < 0,001$), мицелий грибов у 6 (20,00 %). При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища были выявлены *Candida albicans* у 6 пациенток (20,00 %), *Enterococcus faecalis* у 1 (3,33 %). Таким образом, эффективность метронидазола для вагинального применения в комплексном применении совместно с гелем «Фагогин» на основании критериев R. Amsel составила 60,00 %. У 5 (16,67 %) исследуемых препараты не показали свою эффективность. В 6 (20,00 %) случаях применение метронидазола в комплексе с «Фагогином» спровоцировало вульвовагинальный кандидоз, а у 1 (3,33 %) пациентки развился вагинит. Через 1 год после проведенной терапии у 4 женщин (13,33 %) выявлены обильные пенистые выделения из влагалища, положительный аминотест, превышение pH 4,5, наличие ключевых клеток при бактериоскопии.

При исследовании отделяемого заднего свода влагалища у пациенток 4 группы аминотест был положительным у 28 женщин (93,33 %), ключевые клетки при микроскопии обнаружены у 26 (86,67 %). У всех женщин pH влагалищного отделяемого было высоким и составило $5,9 \pm 0,8$. Через 10-14 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью регрессировали у 13 женщин (43,33 %) ($p < 0,001$). Аминотест остался положительным у 9 (30,00 %) ($p < 0,001$) пациенток. При бактериоскопическом исследовании ключевые клетки сохранялись у 9 (30,00 %) ($p < 0,001$), мицелий грибов у 6 (20,00 %), среднее число лейкоцитов составило $5,83 \pm 4,71$. В бактериологическом посеве отделяемого заднего свода влагалища обнаружены *Candida albicans* в 6 (20 %) пробах, *Streptococcus* spp. в 1 (3,33 %). Таким образом, эффективность хлоргексидина биглюконата для вагинального применения в комплексе с «Фагогином» составила по данным критериев R. Amsel 43,33 %. Неэффективен препарат оказался у 9 (30 %). Вульвовагинальный кандидоз воз-



ник у 6 (20 %), обнаружен вагинит у 2 (6,67 %). Через 1 год после лечения у 5 пациенток (16,67 %) сохранялись обильные пенистые выделения из половых путей, положительный аминотест и были обнаружены ключевые клетки при бактериоскопии отделяемого заднего свода влагалища. У 6 (30 %) pH влагалищных выделений был более 4,5.

При сравнении эффективности лечения в 4 группах не было получено достоверных различий на 10-14 сутки согласно критериям R. Amsel ($p > 0,05$). Однако,

при оценке рецидивов бактериального вагиноза через 1 год после проведенной терапии были выявлены достоверные различия групп, где применялся в качестве лечения гель с бактериофагами «Фагогин» от групп, где фаготерапия не применялась ($p < 0,05$). Таким образом, применение геля с бактериофагами целесообразно у женщин диагнозом бактериальный вагиноз в дополнение к стандартным схемам терапии для снижения рисков рецидивов.

Список источников

1. Безменко А.А., Садовая Н.Д. Состояние микробиоценозов влагалища и кишечника у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 6. – С. 29-36.
2. Буданов П.В., Чурганова А.А., Стрижаков А.Н., Бахтияров К.Р. Вульвовагинальные инфекции в постантибиотическую эру. Как избежать агрессии? // Медицинский Совет. – 2015, Т. 17. – С. 124-131.
3. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019, Т. 37, № 3. – С. 103-112.
4. Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Современные методы лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 4. – С. 4-11.
5. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 150-156.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 146-152.
7. Тихомиров А.Л., Казенасhev В.В., Фириченко С.В., Сони́на Т.А. Оптимизация терапии бактериального вагиноза и полиэтиологичных вагинитов // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 29-34.
8. Цечоева Л.Ш., Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И., Крылов К.Ю. Качественный состав влагалищной микробиоты у пациенток с ВЗОМТ // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джanelidze. – 2021. – № 2. – С. 92-93.
9. Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А., Сависько А.А. [и др.]. Способ лечения вульвовагинита // Патент № 2735079, 2020.
10. Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. Особенности цервик-вагинального микробиоценоза с определением видового состава лактобактерий у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 30-35.
11. Donders G., Bellen G., Donders F., Pinget J., Vandevelde I., Michiels T., Byamughisa J. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 731-738.
12. Muzny C.A., Kardas P.A. Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis // Sex Transm Dis. – 2020. – Vol. 47, № 7. – P. 441-446.

References

1. Bezmenko A.A., Sadovaya N.D. The state of vaginal and intestinal microbiocenoses in pregnant women // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2019. – Vol. 68, № 6. – P. 29-36.
2. Budanov P.V., Churganova A.A., Strizhakov A.N., Bakhtiyarov K.R. Vulvovaginal infections in the post-antibiotic era. How to avoid aggression? // Medical Council. – 2015. – Vol. 17. – P. 124-131.
3. Ilyina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. A look at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 103-112.
4. Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M. Modern methods of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 4. – P. 4-11.
5. Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention // Obstetrics and Gynecology. – 2018. – № 3. – P. 150-156.
6. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis // Medical Council. – 2019. – № 12. – P. 146-152.
7. Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Firichenko S.V., Sonina T.A. Optimization of therapy for bacterial vaginosis and polygenic vaginitis // Difficult Patient. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 29-34.
8. Tsechoyeva L.Sh., Rukhlyaga N.N., Biryukova E.I., Krylov K.Yu. Qualitative composition of the vaginal microbiota in patients with PID (pelvic inflammatory diseases) // Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze. – 2021. – № 2. – P. 92-93.



9. Chebotareva Yu.Yu., Kostoeva Z.A., Savisko A.A., et al. Method of treatment of vulvovaginitis // Patent № 2735079, 2020.
10. Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. Features of cervical-vaginal microbiocenosis with the determination of the species composition of lactobacilli in patients with cervical intraepithelial neoplasia // Treatment and Prevention. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 30-35.
11. Donders G., Bellen G., Donders F., Pinget J., Vandeveldel I., Michils T., Byamugisa J. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-examination and short-term use of intravaginal antimicrobials // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 731-738.
12. Muzny K.A., Kardas P.A. A descriptive review of modern problems in the diagnosis and treatment of bacterial vaginosis // Sex Transm Dis. – 2020. – Vol. 47, № 7. – P. 441-446.

Вклад авторов:

Пилецкая У.В. – идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи;

Макаров К.Ю., Соколова Т.М. – написание статьи, научное редактирование текста статьи;

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Piletskaya U.V. – idea, collection of material, processing of material, writing of the article;

Makarov K.Yu., Sokolova T.M. – writing of the article, scientific editing of the text of the article;

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 21.03.2022.

The article was accepted for publication 21.03.2022.

