



Станько Д.Э. ✉, Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Критерии диагностики рецидивирующей формы инфекционной невоспалительной болезни влагалища у женщин репродуктивного возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Станько Д.Э., Гутикова Л.В.; сбор и обработка материала, написание текста – Станько Д.Э.; редактирование – Гутикова Л.В.

Подана: 01.12.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: 363den@mail.ru

Резюме

Введение. Высокий интерес к проблеме рецидивирующего анаэробного дисбиоза обусловлен его распространенностью, многообразием этиологических факторов, слабой выраженностью клинических проявлений, диагностическими трудностями и отсутствием эффективной терапии. Эти факторы вносят значительный вклад в общую картину и имеют экономические последствия в сфере сохранения репродуктивного здоровья.

Цель. Определение критериев диагностики рецидивирующего анаэробного дисбиоза у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Выкопировка данных, клинический, pH-метрия влагалищных выделений, бактериоскопический, PCR real-time, статистический.

Результаты и обсуждение. Обследованы 124 пациентки с различным состоянием биоценоза влагалища. Кластерный анализ по k-средним позволил выявить 4 группы пациенток. В 1-й группе из 36 пациенток выявлено состояние нормобиоценоза влагалища, pH влагалищной жидкости 4,1 [3,8; 4,4], общая бактериальная масса составила 10^7 – 10^8 ГЭ/мл, *G. vaginalis* и *A. vaginae* не более $4 \times 10^{3-5}$. Во 2-й группе из 29 пациенток обнаружено состояние переходного микробиоценоза, pH влагалищной жидкости 4,6 [4,5; 4,8], общая бактериальная масса составила 10^7 – 10^8 ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* до $1,1 \times 10^7$ ГЭ/мл. В 3-й группе пациенток обнаружен классический бактериальный вагиноз, pH=5,1 [4,7; 5,5], общая бактериальная масса составила до $2,7 \times 10^9$ ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* до $9,9 \times 10^8$ ГЭ/мл. В 4-й группе пациенток отмечался выраженный анаэробный дисбиоз влагалища, pH=6,1 [5,7; 6,5], общая бактериальная масса составила до 10^9 ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* до $3,9 \times 10^9$ ГЭ/мл. Методом ROC-анализа с вычислением максимального значения индекса Юдена определен порог выявления рецидивирующего бактериального вагиноза на уровне pH 4,9 единицы.

Ключевые слова: критерии диагностики, рецидивирующая форма, инфекционная невоспалительная болезнь влагалища, репродуктивный возраст

Stanko D. ✉, Gutikova L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Diagnostic Criteria for Recurrent Infectious Non-Inflammatory Vaginal Disease in Women of Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Stanko D., Gutikova L.; collection and processing of material, writing the text – Stanko D.; editing – Gutikova L.

Submitted: 01.12.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: 363den@mail.ru

Abstract

Introduction. High interest in the problem of recurrent anaerobic dysbiosis is due to its prevalence, a variety of etiologic factors, poor severity of clinical manifestations, diagnostic difficulties and lack of effective therapy. These factors contribute significantly to the overall picture and have economic implications in the field of reproductive health.

Objective. To determine the diagnostic criteria for recurrent anaerobic dysbiosis in women of reproductive age.

Materials and methods. Data extraction, clinical, pH-metry of vaginal secretions, bacterioscopic, PCR real-time, statistical.

Results and discussion. 124 patients with different vaginal biocenosis were examined. Cluster analysis by k-means allowed us to identify 4 groups of patients. The 1st group of 36 patients showed a state of vaginal normobiocenosis, vaginal fluid pH 4.1 [3.8; 4.4], total bacterial mass was 10^7 – 10^8 copies/mL, *G. vaginalis* and *A. vaginae* not more than $4 \times 10^{3-5}$. In the 2nd group of 29 patients, a state of transient microbiocenosis was found, vaginal fluid pH was 4.6 [4.5; 4.8], total bacterial mass was $10^7 \times 10^8$ copies/mL, the number of *G. vaginalis* and *A. vaginae* up to 1.1×10^7 copies/mL. In the 3rd group of patients, classical bacterial vaginosis was found, pH=5.1 [4.7; 5.5], the total bacterial mass was up to 2.7×10^9 copies/mL, the number of *G. vaginalis* and *A. vaginae* up to 9.9×10^8 copies/mL. In the 4th group of patients there was marked anaerobic dysbiosis of the vagina, pH=6.1 [5.7; 6.5], total bacterial mass was up to 10^9 copies/mL, the number of *G. vaginalis* and *A. vaginae* up to 3.9×10^9 copies/mL. The threshold for detecting recurrent bacterial vaginosis at pH=4.9 units was determined by the ROC-analysis method with calculation of the maximum value of the Youden index.

Keywords: diagnostic criteria, recurrent infectious, non-inflammatory vaginal disease, reproductive age

■ ВВЕДЕНИЕ

Под инфекционной невоспалительной болезнью влагалища, чаще именуемой бактериальным вагинозом (БВ), обычно понимают полимикробное заболевание, обусловленное замещением нормальной вагинальной микрофлоры

облигатно-анаэробными микроорганизмами при отсутствии воспалительной лейкоцитарной реакции. Распространенность БВ в популяции варьирует от 12% до 80%, обусловлена регионом обследования популяции, расовой принадлежностью [1]. В структуре инфекционных заболеваний половых органов встречаемость БВ колеблется от 30% до 80% [2, 3]. БВ выявляется с частотой до 90% среди женщин с патологическими вагинальными выделениями. Инфекционную невоспалительную болезнь влагалища обнаруживают в 15–19% случаев среди пациенток амбулаторной гинекологической практики, в 10–40% случаев среди беременных, до 40% среди женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и в 35% случаев среди женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза [4]. БВ склонен к частым рецидивам после успешного лечения характерной симптоматической картины: у 60% женщин жалобы возвращаются в течение года [5]. Более половины случаев рецидивирующего БВ и вовсе остаются нераспознанными ввиду невыраженности клинической картины, утраты бело-серой гомогенности выделений в сторону их более жидкого прозрачного характера с отсутствием выраженного характерного одорирующего эффекта. Для растущего микробного разнообразия при БВ характерно в первую очередь выраженное снижение количества пероксидпродуцирующих лактобацилл, выполняющих защитную функцию. При этом у пациенток с БВ обнаруживают многократное, в тысячи и десятки тысяч раз, увеличение количества бактерий, формирующих полимикробную биопленочную систему из представителей факультативных и облигатных анаэробов. Основной компонент биомассы биопленки (60–90%) составлен *Gardnerella* spp. в виде плотно упакованных групп микроорганизмов в ассоциации с *Fannyhessea vaginiae* (старое название – *Atopobium vaginiae*). Согласно последним исследованиям, биопленка всегда содержит одновременно несколько видов гарднерелл [6]. Ключевые клетки, выявляемые как один из критериев Амсея, представляют собой влагалищный десквамированный эпителий, который переносит полимикробную *Gardnerella*-доминирующую биопленку и является доказанным основным патогенетическим фактором развития рецидивов БВ [7].

Течение эпизодов БВ может иметь вариативную клиническую картину, что продиктовано широким спектром и непостоянством количественных взаимоотношений сопутствующих условно-патогенных бактерий. Для диагностики инфекционного дисбиотического процесса рекомендуется использовать классические микроскопические методы, такие как анализ «нативных» или окрашенных по Граму мазков, которые являются «золотым стандартом» в этой области. Соблюдение полного перечня диагностических манипуляций для получения критериев Амсея является достаточно сложно реализуемой задачей в амбулаторной гинекологической практике. Так, характер выделений из половых путей при рецидивирующей форме БВ непостоянен, аминный тест не поддается стандартизации, обладает стойким одорирующим эффектом и требует наличия дополнительных едких реактивов, соответствующих мер защиты и требований к вентилируемости помещения при организации рабочего места гинеколога. Микроскопические критерии Ньюджента, Айсон – Хэй, А.М. Савичевой, А.Р. Мавзютова не получили повсеместного распространения ввиду сложности обучения лабораторной службы для обретения навыков на необходимом уровне. Дискутабельным является понятие о «морфотипах», используемое в данных методах [8]. По мнению исследователей, применительно к бактериям термин «морфотипы» использоваться не должен, поскольку в формате световой микроскопии

ультраструктурные особенности исследуемых бактерий (нуклеоид, органоиды, плазмиды и др.) не устанавливаются. Кроме того, стандарты диагностики не учитывают ранние этапы развития заболевания, «ощелачивание» влагалищной жидкости либо требуют наличия слишком широкого набора лабораторных признаков. ПЦР-методика не разделяет присутствие бесполезных с точки зрения сохранения лактофлоры представителей рода *Lactobacillus* spp. в структуре общей численности палочек Додерлейна при неполном дефиците последних в составе вагинальной микробиоты [9]. Известно о существовании L- и D-изомеров молочной кислоты во влагалище, из которых D-форма синтезируется только «полезными» лактобактериями, преимущественно *L. crispatus* и *L. jensenii*, и обладает защитным эффектом. При этом pH имеет определяющее значение, так как наиболее сильная адгезия лактобактерий к вагинальным эпителиоцитам при pH 4,3–4,5, а у *G. vaginalis* при pH 5,4 единицы. Ключевым звеном в развитии дисбиоза влагалища является понижение кислотности вагинальной среды, возникающее в связи со снижением образования молочной кислоты в результате уменьшения содержания ацидофильных форм *Lactobacillus* spp., с ростом количества вариативной анаэробной флоры, с увеличением форм лактобактерий, мало продуцирующих или не продуцирующих совсем (*L. iners*) метаболиты, нормализующие уровень pH влагалища [10]. Молочная кислота оказывает бактерицидный эффект в основном за счет недиссоциированной молекулы D-формы, имея константу диссоциации 3,86 единицы pH.

Стоит отметить, что влагалище состоит из различных экологических ниш, имеющих различный состав микробиоты. Сложную структуру экосистемы женских половых органов можно разделить на несколько различных микроокружений, таких как нижняя часть эндоцервикса, экзоцервикс и своды влагалища [11]. При нарушении микробиоценоза состав флоры в сводах может также иметь различную топографическую картину, особенно после ранее проведенного лечения локальными формами препаратов. В зависимости от места нахождения биопленки с аномальным составом микробиома, изменению будет подвержено локальное значение pH среды [12]. Поэтому locus для забора мазка при подозрении на БВ должен быть из области с наиболее щелочным значением pH, выполнение pH-метрии должно исключать попадание цервикальной слизи, эякулята, крови и химических соединений лекарственных средств. Диагностические критерии А.М. Савичевой позволяют заподозрить БВ при соотношении лейкоцитов и клеток эпителия не более 1:1 во влагалищной жидкости, что определяет его невоспалительный характер и отсутствие клинических признаков воспаления в данной анатомической области.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить критерии диагностики рецидивирующей формы невоспалительной инфекционной болезни влагалища на основании анализа клинических проявлений БВ, pH-метрии вагинальных выделений, их микроскопических, лабораторных данных у женщин репродуктивного возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 91 пациентка УЗ «ГЦГП ЖК № 2» г. Гродно с наличием в анамнезе рецидивов анаэробного дисбиоза влагалища: 41 пациентка с кокковой и коккобациллярной флорой, 50 пациенток со смешанной флорой по данным

микроскопии мазка. Группу контроля составили 33 пациентки с нормобиоценозом. Клинический диагноз БВ подтверждали наличием не менее 3 из 4 критериев Амсе-ля и наличием эпизода БВ, его рецидива в ближайшие 6 месяцев (3 эпизода в год и более). Критерии ВОЗ определяют 2 состояния: «норма», если в мазке присутствуют только лактобактерии или морфотипы лактобактерий доминируют на фоне небольшого количества других морфотипов; «бактериальный вагиноз», если лактобактерии отсутствуют или присутствуют в небольшом количестве на фоне смешанной микрофлоры и ключевых клеток. Микроскопию мазков из влагалища анализировали также по методике, предложенной А.Р. Мавзютовым [13]. Окончательная верификация дисбиоза влагалища проводилась с использованием теста «АмплиСенс Флороценоз/Бактериальный вагиноз-FL» согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000. Расчет концентраций ДНК *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus* spp. и ДНК общего количества бактерий, а также коэффициентов соотношений, на основании которых производилась интерпретация полученных данных, осуществлялся с помощью программы «АмплиСенс Флороценоз/Бактериальный Вагиноз» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва). Критериями исключения были наличие ИППП, сопряженного вагинита любой этиологии, беременность любого срока, возраст младше 18 и старше 45 лет, отсутствие стандартизированной подготовки перед взятием мазков из урогенитального тракта.

Для оценки различий между независимыми группами использовали критерий Стьюдента для нормального распределения. Для оценки различий между независимыми группами при ненормальном распределении использовали ANOVA критерий Kruskal – Wallis, для попарного сравнения была выполнена DSCF-процедура. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (Me), квартилям. Для анализа соотношения средних величин использовался U-тест по методу Манна – Уитни, коэффициент корреляции по Спирмену для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности. Для разделения полученных данных на группы был использован метод неиерархической статистики k-средних по алгоритму Ллойда с определением оптимального количества кластеров методом статистики разрыва. С целью оптимизации порогового значения влагалищного pH был проведен ROC-анализ данного параметра с определением индекса Юдена. Чувствительность и специфичность рассчитывали по общепринятой методике. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Statistica 10.0 (лицензионный номер SN AXAR207F394425FA-Q), открытой статистической платформы Jomovi при значимом уровне достоверности гипотезы об отсутствии значимых различий или факторных влияний $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты исследования микробиоты влагалища наблюдаемых женщин. Пациентки, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, соматической и гинекологической заболеваемости ($p > 0,05$). В процессе пространственного картирования вокруг цервикса изменений уровня pH были получены средние измерения и медианы pH влагалищной жидкости. Медианы показателя pH влагалищных выделений в виртуальных точках на 12, 14, 16, 18, 20 и 22 часа при нормобиоценозе не различались. Задний свод влагалища в виртуальной точке на 18 часах являлся наиболее подходящим местом для взятия материала у пациенток

с кокковой флорой, причем значения pH были не менее 4,7 единицы. У некоторых пациенток со смешанной флорой pH в виртуальной точке на 12, 14 и 22 часа составлял 4,5–4,8 единицы, не достигая наиболее щелочных значений в типичном локусе заднего свода на 18 часах (рис. 1).

Как известно, коэффициент дисбиоза отражает отношение общей бактериальной массы (ОБМ) к лактобактериям, равен разнице геномных эквивалентов логарифмов концентраций ДНК указанных микроорганизмов. Для небеременных женщин репродуктивного возраста коэффициент дисбиоза не превышает единицу [14]. Чем более выражен дисбиоз, тем выше коэффициент.

Дисперсионный анализ показал, что группы с нормальной флорой, смешанной и кокковой флорой различаются по концентрации ГЭ/мл в ОБМ, количеству лактобактерий и концентрации *G. vaginalis*, *A. vaginae* (Kruskal – Wallis, $p < 0,001$). Парные сравнения по DSCF-процедуре позволили выявить отсутствие значимых различий в количестве ОБМ в группах с палочковой и смешанной флорой ($p = 0,57$). Вероятно, что размножение анаэробов и редукция пероксидпродуцирующих лактобактерий происходят в пропорциональном темпе до некоторого значения уменьшения последних с возможной качественной заменой другими видами лактобактерий. Дальнейшее смещение микробиоценоза влагалища в сторону бактериального вагиноза происходит в большей степени за счет активного увеличения концентрации геномных эквивалентов *G. vaginalis*, *A. vaginae*, чем снижения общего пула лактобактерий.

В качестве ключевого параметра с достоверно наибольшим значением корреляции при различных состояниях вагинального микробиоценоза был выбран показатель pH влагалищной жидкости (Spearman's $\rho = 0,72$, $p < 0,001$). При расчете коэффициента корреляции Спирмена с целью установления связи между отклонением pH влагалища и отношением геномных эквивалентов, полученных в ходе ПЦР-исследования, данный показатель составил 0,91 ($p < 0,001$) для отношения лактобактерии/ОБМ, 0,83 ($p < 0,001$) для отношения (*G. vaginalis* et *A. vaginae*) / ОБМ. В результате использования статистического метода «разрыва» для изменения pH

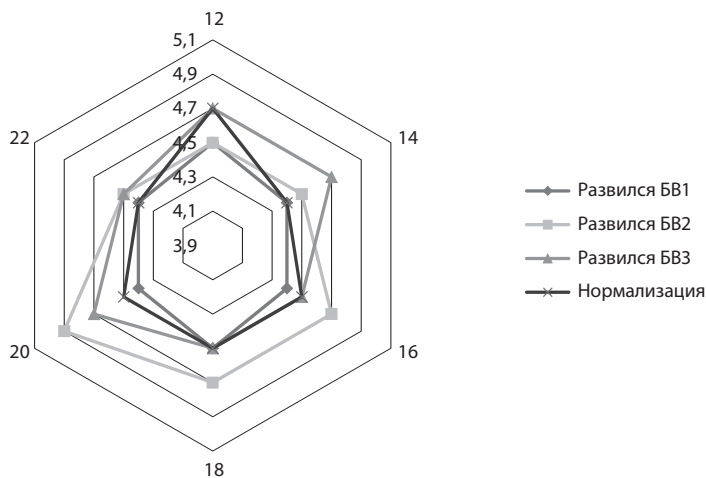


Рис. 1. Картографирование зон pH вокруг цервикса при смешанном варианте мазка на флору
Fig. 1. Mapping of pH zones around the cervix in a mixed flora smear pattern

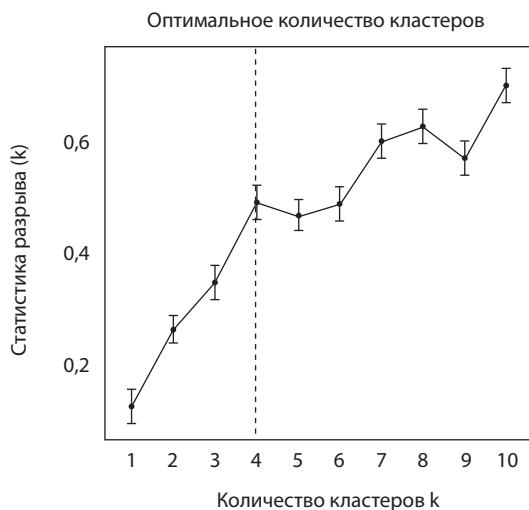


Рис. 2. Расчет оптимального количества кластеров методом статистики разрыва
Fig. 2. Calculation of the optimal number of clusters by the method of gap statistics

влагалищной жидкости было определено оптимальное количество кластеров вариантов биоценоза влагалища, равное 4 (рис. 2).

Путем статистических расчетов на основании кластерного метода k-средних по критериям, определенным корреляционным анализом (Спирмен, $p < 0,05$), были получены 4 варианта влагалищного биоценоза.

Вариант 1 – $pH=4,1$ [3,8–4,4]; коэффициент дисбиоза 0–0,1. Общая бактериальная масса составляет $1,54 \times 10^8$ [$4,14 \times 10^7$; $7,28 \times 10^8$] ГЭ/мл, количество лактобактерий $1,54 \times 10^8$ [$3,96 \times 10^7$; $7,27 \times 10^8$] ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* до $3 \times 10^{3-5}$ ГЭ/мл. Соотношение лейкоцитов и клеток эпителия не более 1:1. Жалоб нет, при вагинальном осмотре не обнаружено патологических выделений и визуальных признаков воспаления. Патогенная и условно-патогенная флора не определяются, состояние нормобиоценоза.

Вариант 2 – $pH=4,6$ [4,5–4,8]; коэффициент дисбиоза до 1. Общая бактериальная масса $5,85 \times 10^7$ [$3,42 \times 10^7$; $2,04 \times 10^8$] ГЭ/мл, количество лактобактерий $2,4 \times 10^7$ [$1,19 \times 10^7$; $7,61 \times 10^7$] ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* до $1,1 \times 10^7$ ГЭ/мл, но не превышает 62% ОБМ. Количество лактобактерий составляет 20–61% ОБМ. Жалоб нет, при вагинальном осмотре не обнаружено патологических выделений и визуальных признаков воспаления. В мазках определяется смешанная флора с преобладанием палочек или кокков, состояние промежуточного типа вагинального биоценоза.

Вариант 3 – $pH=5,2$ [4,7–5,5]; коэффициент дисбиоза 1,5–4,8. Общая бактериальная масса – $4,9 \times 10^8$ [$7,42 \times 10^7$; $2,7 \times 10^9$] ГЭ/мл, количество лактобактерий – $2,4 \times 10^7$ [$1,19 \times 10^7$; $7,61 \times 10^7$] ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* – $2,4 \times 10^8$ [$3,4 \times 10^7$; $9,9 \times 10^8$] ГЭ/мл. Лактобактерии представляют собой максимально до 27% ОБМ. В мазках определяется смешанная с преобладанием кокков или кокковая флора. Ключевые клетки обнаружены в 92% (95ДИ 72–98%) случаев, анаэробный дисбиоз влагалища.



Вариант 4 – pH=6,1 [5,7–6,5]; коэффициент дисбиоза 4,4–8,5. Общая бактериальная масса – $1,5 \times 10^9$ [$7,0 \times 10^8$; $5,1 \times 10^9$] ГЭ/мл, количество лактобактерий может достигать $1,9 \times 10^4$ ГЭ/мл, количество *G. vaginalis* и *A. vaginae* – $1,2 \times 10^9$ [$2,5 \times 10^8$; $3,9 \times 10^9$] ГЭ/мл. Лактобактерии отсутствуют либо представляют собой максимально до 3% ОБМ. В мазках определяется кокковая флора либо реже смешанная флора с единичными

Таблица 1
Результаты ANOVA Kruskal – Wallis анализа вариантов биоценоза
Table 1
Results of ANOVA Kruskal-Wallis of biocenosis variants

Показатели		χ^2	p
ОБМ (ГЭ/мл)		22,5	<0,001
Lactobacillus spp. (ГЭ/мл)		74,0	<0,001
G. vaginalis et A. vaginae (ГЭ/мл)		94,0	<0,001
(G. vaginalis et A. vaginae) / ОБМ (ГЭ/мл)		95,8	<0,001
Биоценозы сравнения		W	p
Парные сравнения DSCF – концентрация ОБМ (ГЭ/мл)			
Вариант 4 (БВ)	Вариант 2 (дисбиоз)	–6,30	<0,001
Вариант 4 (БВ)	Вариант 3 (БВ)	–2,58	0,261
Вариант 4 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	–4,91	0,003
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 3 (БВ)	3,08	0,071
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 1 (нормоценоз)	2,39	0,329
Вариант 3 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	–2,19	0,409
Парные сравнения DSCF – Lactobacillus spp. (ГЭ/мл)			
Вариант 4 (БВ)	Вариант 2 (дисбиоз)	8,06	<0,001
Вариант 4 (БВ)	Вариант 3 (БВ)	4,48	0,008
Вариант 4 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	8,65	<0,001
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 3 (БВ)	–6,53	<0,001
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 1 (нормоценоз)	5,24	0,001
Вариант 3 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	8,77	<0,001
Парные сравнения DSCF – G. vaginalis et A. vaginae (ГЭ/мл)			
Вариант 4 (БВ)	Вариант 2 (дисбиоз)	–7,39	<0,001
Вариант 4 (БВ)	Вариант 3 (БВ)	–2,83	0,187
Вариант 4 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	–9,18	<0,001
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 3 (БВ)	6,80	<0,001
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 1 (нормоценоз)	–9,74	<0,001
Вариант 3 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	–10,75	<0,001
Парные сравнения DSCF – (G. vaginalis et A. vaginae) / ОБМ (ГЭ/мл)			
Вариант 4 (БВ)	Вариант 2 (дисбиоз)	–7,05	<0,001
Вариант 4 (БВ)	Вариант 3 (БВ)	–1,54	0,697
Вариант 4 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	–9,18	<0,001
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 3 (БВ)	7,74	<0,001
Вариант 2 (дисбиоз)	Вариант 1 (нормоценоз)	–9,97	<0,001
Вариант 3 (БВ)	Вариант 1 (нормоценоз)	–10,75	<0,001

палочками Додерлейна. Ключевые клетки обнаружены в 95% (95ДИ 75–99%) случаев, выраженный анаэробный дисбиоз.

Дисперсионный анализ с попарным сравнением геномных эквивалентов микроорганизмов 4 вариантов биоценоза влагалища представлен в табл. 1.

Третий и четвертый варианты микробиоценоза влагалища соответствуют состоянию невоспалительного анаэробного дисбиоза, который известен как биопленочный бактериальный вагиноз. Это подтверждается отсутствием воспалительной реакции и отношения эпителия к лейкоцитам во влагалищной жидкости не более 1:1, наличием ключевых клеток, отсутствием статистических различий по показателю доминирующей концентрации геномных эквивалентов *G. vaginalis* и *A. vaginae*, а также отношения концентрации *G. vaginalis* и *A. vaginae* к ОБМ. С вероятностью 95% в группе биоценоза с pH 4,7–5,5 смешанный тип флоры в мазке встречается с частотой 26–58%. Значительный процент лактобацилл в третьем варианте биоценоза может быть обусловлен наличием представителей тех видов лактобактерий, которые могут эффективно коэкзистировать с ведущими анаэробами и при этом не вырабатывают защитных уровней лактата и пероксида водорода. В то же время их присутствие является сдерживающим фактором избыточного роста ОБМ, достигаемого за счет размножения анаэробной флоры. Это предположение подтверждается тем, что нет статистически значимых различий в концентрациях геномных эквивалентов ОБМ в первом и третьем вариантах биоценоза, в то время как такие различия обнаружены между первым и четвертым вариантами. С целью повышения специфичности определения pH влагалищных выделений был проведен ROC-анализ данного показателя с расчетом максимального значения индекса Юдена. Площадь под ROC-кривой составила 0,978, индекс Юдена – 0,873, что можно интерпретировать как отличную классифицирующую способность (рис. 3).

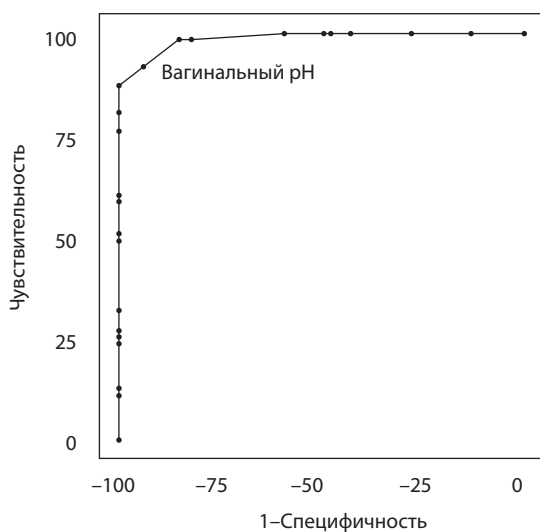


Рис. 3. ROC-кривая для показателя pH влагалищной жидкости
Fig. 3. ROC-curve for the pH value of vaginal fluid



Таблица 2
Результаты ANOVA Kruskal – Wallis в группе смешанной флоры при выявлении бактериального вагиноза
Table 2
Results of ANOVA Kruskal – Wallis in the group of mixed flora in identifying bacterial vaginosis

Показатели	χ^2	p
ОБМ (ГЭ/мл)	4,96	0,026
Lactobacillus spp. (ГЭ/мл)	2,76	0,097
G. vaginalis et A. vaginae (ГЭ/мл)	15,28	<0,001
(G. vaginalis et A. vaginae) / ОБМ (ГЭ/мл)	17,17	<0,001

При значении pH $\geq 4,9$ чувствительность данного критерия составила 87,3%, специфичность – 100%, оптимизация порогового значения pH позволяет существенно повысить специфичность при несущественной потере чувствительности. Предсказательная ценность положительного результата составила 100%, предсказательная ценность отрицательного результата – 88,4%. Группированная медиана показателя при бактериальном вагинозе составила pH 5,4 единицы, что является наиболее оптимальным значением для существования G. vaginalis. Диапазон значений для отсутствия бактериального вагиноза составил pH 3,8–4,8, для выявления БВ – pH 4,5–6,5 единицы.

Среди всех пациентов с вариантом смешанной флоры нормобиоценоз составил 6% случаев (95ДИ 1–16%), промежуточный тип микробиоценоза был определен в 58% (95ДИ 43–72%), БВ по 3-му варианту биоценоза встречался в 32% (95ДИ 20–47%), БВ по 4-му варианту биоценоза был выявлен лишь в 4% (0,5–14%) случаев. Результаты анализа группы со смешанным мазком позволили выявить БВ при отсутствии ключевых клеток со значениями во влагалищной жидкости pH 5,1–6,0 единицы, обнаружение же последних позволяло диагностировать БВ в случаях, когда pH <4,9 единицы. Дисперсионный анализ концентрации геномных эквивалентов микроорганизмов в образцах вагинальной жидкости у пациентов с выявленным БВ и его отсутствием в группе со смешанной флорой не выявил статистически достоверной разницы в количестве лактобактерий (табл. 2.)

Вероятно, разнообразие видов лактобактерий в своей совокупности имеет различный потенциал, определяющий состояние влагалищной микрофлоры, выявление лишь концентрации геномных эквивалентов этих микроорганизмов не отражает их активности и взаимодействия во влагалищной среде в направлении поддержания гомеостаза.

■ ВЫВОДЫ

Для определения БВ в диапазоне значений влагалищной жидкости pH от 4,5 до 4,8 единицы при отсутствии клинических и микроскопических признаков воспаления обнаружение ключевых клеток является достаточным дополнительным критерием. При значении pH $\geq 4,9$, отсутствии клинических и микроскопических признаков воспаления и ИППП, сохранении правил подготовки пациентом и забора материала врачом бактериальный вагиноз может быть выявлен с чувствительностью 87,3% и предсказательной ценностью отрицательного результата 88,4%. В случаях с выявленным анаэробным дисбиозом ключевые клетки встречали при ОБМ, составляющей

$1,7 \times 10^8$ – $3,8 \times 10^9$ ГЭ/мл, *G. vaginalis* и *A. vaginae* – $5,2 \times 10^7$ – $1,6 \times 10^9$ ГЭ/мл. При микроскопическом исследовании можно обнаружить нарушение баланса микрофлоры во влагалище, если концентрация микроорганизмов *G. vaginalis* и *A. vaginae* достигает $1 \times 10^{4-5}$ ГЭ/мл. Развитие рецидива бактериального вагиноза связано с качественным замещением состава лактобацилл либо постепенной их утратой, увеличением pH влагалищной жидкости, последующим ростом концентрации анаэробного компонента вагинального микробиоценоза и развитием биопленочного невоспалительного инфекционного заболевания влагалища.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kubanova A., Kubanov A., Rakhmatulina M. et al. *Federal Clinical Guidelines. Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections*. Moscow: Delovoi ekspress; 2016; 768 p. (in Russian)
2. Pestrikova T., Yurasova E., Kovaleva T. Vybor ratsional'noi taktiki lecheniya bakterial'nogo vaginoza [Choice of rational tactics of treatment of bacterial vaginosis]. *Ginekologiya*. 2014;16(4):11–3. (in Russian)
3. Radzinskii V., Ordlyants I., Apresyan S. Effektivnost' korrektsii disbioza vlagalishcha v I trimestre beremennosti [Effectiveness of correction of vaginal dysbiosis in the first trimester of pregnancy]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2010;10(3):38–41. (in Russian)
4. Tikhomirov A. Bakterial'nyi vaginoz [Bacterial vaginosis]. *Doktor Ru*. 2019;4 (159):40–4.
5. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:143–8.
6. Hill J.E., Albert A.Y., Group V.R. Resolution and Cooccurrence Patterns of Gardnerella leopoldii, G. swidsinskii, G. piotii, and G. vaginalis within the Vaginal Microbiome. *Infection and Immunity*. 2019;87(12). doi: 10.1128/iai.00532-19.
7. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(5 Part 1):1013–23.
8. Savicheva A., Bashmakova M., Krasnosel'skikh T. *Laboratory diagnosis of bacterial vaginosis: methodological recommendations*. Izd-vo N-L. Sankt-Peterburg: Izd-vo N-L; 2011. 32 p. (in Russian)
9. Mengistie Z., Woldeamanuel Y., Asrat D. Comparison of Clinical and Gram Stain Diagnosis Methods of Bacterial Vaginosis Among Pregnant Women in Ethiopia. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2701–3. doi: 10.7860/JCDR/2013/5872.3736.
10. Yan D Hui, Jian-rong Su. Comparison of main lactobacillus species between healthy women and women with bacterial vaginosis. *Chinese medical journal*. 2009;122(22):2748–51.
11. Cole A.M. Innate Host Defense of Human Vaginal and Cervical Mucosae. *Springer*. 2006;306:199–230.
12. Murtazina Z., Yashchuk A., Maslennikov A. Bakterial'nyi vaginoz: problemy rannei diagnostiki [Bacterial vaginosis: problems of early diagnosis]. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017;20(4):156–61. (in Russian)
13. Mavzyutov A., Tsvetkova A., Nuretdinova L. Ob unifikatsii laboratornykh kriteriev differentsirovki bakterial'nykh vaginozov [On the unification of laboratory criteria for the differentiation of bacterial vaginosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(6):41–5. (in Russian)
14. Mikhalev S. *Clinical and morphologic manifestations of chronic endometritis and urogenital infection in the pathogenesis of women's reproductive function disorders* (PhD Thesis), Moscow. 2019;144 p. (in Russian)