

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ: ВЫБОР МЕТОДА ТЕРАПИИ

И.В. Лахно, С.Н. Султанов
Харьковская медицинская академия
последипломного образования,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

Бактериал вагиноз ва унинг асоратлар: даволаш усулини танлаш

И.В. Лахно, С.Н. Султанов

Мақолада бактериал вагиноз ҳақида умумий маълумотлар ахбороти ва тасдиқланган медицина маълумотлари, бу касалликнинг туғиш ёшидаги аёллар соғлиғига зарarli омиллари ҳамда бу категория пациентлари учун касалликни даволаш турларидан бири қин санациясининг ноҳўя таъсирлари ҳақида маълумот берилган.

Аёлларда учрайдиган бактериал вагиноз касаллигини даволашда клиндамицин ва клотримазол сақловчи маҳаллий шамчаларни қўллаш мақсадга мувофиқлиги хулоса қилиб берилган.

Bacterial vaginosis and its consequences: the choice of therapy

I.V. Lakhno, S.N. Sultanov

It was performed a review of existing conceptions and information about evidence-based medicine on bacterial vaginosis, its negative impact on women's reproductive health and therapeutical methods in this category of patients. It was made a conclusion about the expediency of combined clindamycin and clotrimazole containing vaginal capsules application in the treatment of women with bacterial vaginosis.

Бактериальный вагиноз (БВ) является примером дисрегуляционной патологии, сопровождающейся появлением *locus minoris resistentia* в нише внутренних женских гениталий. По сути, БВ опровергает классический постулат: «один микроорганизм — одно заболевание». При этом зачастую протекает в субклинической или латентной форме. Представляет собой вагинальный дисбиоз БВ экстраполирует свое негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и демографическую безопасность, так как ассоциирован с высоким уровнем осложненного течения беременности, неблагоприятными перинатальными исходами. БВ характеризуется избыточным размножением анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.* У пациенток с БВ отмечаются иммунные нарушения в виде незавершенного фагоцитоза и снижения защитных свойств вагинального секрета, расстройства эндоринной регуляции функции слизистой влагалища, что сопровождается появлением адгезивных свойств и интенсивным размножением патогенной и условно-патогенной микрофлоры [4, 5, 7]. Элиминация перекись-продуцирующих лактобацилл ухудшает физико-химические свойства вагинальной экосистемы, что делает ее еще более уязвимой для инфекционной инвазии. Нарушение микробного пейзажа влагалища с гибелью лактофлоры и преобладанием анаэробных микроорганизмов находит свое проявление не только в локальных изменениях защитных свойств эпителиального слоя влагалища и шейки матки, но и в системных изменениях иммунного статуса организма [11, 14, 15, 16].

Наличие БВ у женщины является благоприятным фоном для хронической рецидивирующей кандидозной инфекции. В последние годы отмечено появление инвазивных свойств дрожжевых грибов [4]. Это обусловлено наличием пониженного защитного потенциала в виде отсутствия или снижения фагоци-

тарной активности клеток-эффекторов. Для практического врача наличие кокковой флоры и элементов дрожжевого гриба на фоне низкого лейкоцитарного числа в анализе влагалищных выделений не вызывает сомнений в диагнозе БВ и позволяет определить приоритеты в лечении [7]. Становится очевидным, что элиминация кандид возможна лишь после устранения патогенной прежде всего анаэробной флоры, характерной для БВ.

На протяжении десятилетия БВ рассматривали как инфекцию, передающуюся половым путем, в соответствии с мнением экспертов CDC (1993). Половая активность является фактором риска БВ, но не представляет собой путем передачи инфекции. Более того, БВ не имеет возбудителя, а появление дисбиотических процессов является следствием «экологической катастрофы» во влагалище [4]. Известно, что у пациенток с БВ в несколько раз выше риск воспалительных заболеваний малого таза, инфекционных послеабортных и постгистерэктомиических осложнений [8]. С этих позиций, наличие вагинального дисбиоза создает эффект гавани для постоянных рецидивов генитальной инфекции. Также установлено, что у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией частота БВ достигает 80,0%, что может быть следствием иммунодефицита [15, 16]. По данным Киры Е. Ф. наличие длительных обильных выделений из влагалища на фоне БВ сопровождается выраженными психосоматическими расстройствами, нарушает качество половой жизни и отражается на трудоспособности пациенток [4].

История микрoэкологии влагалища насчитывает более 125 лет. Впервые исследование вагинальной микрофлоры было проведено проф. Оттом Д. А. в 1886 году. Doderlein A. в 1887 году была предложена теория о самоочищении влагалища. Согласно этой теории вагинальные палочки в процессе жизнедеятельности продуцируют молочную кисло-

ту, которая обладает препятствует росту кокковой флоры. В 1913 году были впервые описаны анаэробные бактерии *Mobiluncus*, появление которых в вагинальном секрете взаимосвязано с дисбиозом. В 1955 году была установлена роль *Haemophilus vaginalis* в развитии неспецифического вагинита. В 1980 году была доказана их принадлежность к новому роду микроорганизмов, названому *Gardnerella*. В дальнейшем было обнаружено, что гарднереллы могут быть симбионтами влагалища у здоровых женщин. Стало понятным, что *Gardnerella* не является возбудителем заболевания. В 1984 году на конференции в Стокгольме по предложению научной группы King Holmes было введено понятие о БВ как отдельной нозологической форме. Тогда же были утверждены предложенные Amsel R. et al. клинико-лабораторные критерии БВ: наличие гомогенных серых выделений, равномерно распределенных на стенках влагалища, увеличение влагалищного pH, положительный тест с 10% КОН (появление запаха «гнилой рыбы» при добавлении щелочи к вагинальному секрету) и выявление ключевых клеток во влажных и окрашенных по Грамму мазках.

БВ — эпителиальная инфекция, в патогенезе которой основную роль играет локальный дефицит лейкоцитарной реакции. Это определяет дисбаланс про- и противовоспалительных механизмов. В появлении метаболических нарушений при БВ играют роль декарбоксилазы анаэробной флоры, что приводит к образованию из аминокислот биогенных аминов. Слушанные в просвет влагалища клетки эпителия служат субстратом для жизнедеятельности гарднерелл. Истощение эпителиальных запасов гликогена исключает возможность существования лактобацилл [4]. На этом фоне снижается колонизационная резистентность слизистой. Разрушение биослоя слизистой сопровождается отсутствием растворимых антимикробных факторов, прежде всего, катионных пептидов вагинального и цервикального секрета. У пациенток с БВ значительно уменьшено содержание оксида азота, дефенсинов, секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (*secretory leukocyte protease inhibitor*, SLPI), лактоферрина, миелопероксидазы и прочих веществ, выполняющих защитные функции [1, 2, 3]. Эти вещества высвобождаются при дегрануляции нейтрофилов и образуют нейтрофильные внеклеточные ловушки. SLPI можно рассматривать как один из пусковых моментов, приводящих в движение клеточные механизмы воспалительной реакции. SLPI подавляет действие целого ряда протеаз, включая эластазу, трипсин и катепсин G, то есть осуществляет защиту тканей от повреждающего действия чрезмерного иммунного ответа. Процессы киллинга патогенной флоры также осуществляются путем фагоцитоза нейтрофильными гранулоцитами и модулируются продукцией цитокинов и взаимодействием с цитокиновыми рецепторами [3]. Этот процесс сопровождается секрецией широкого спектра провоспалительных цитокинов. Установлено, что наряду с провоспалительными цитокинами в больших концентрациях секретруется противовоспалительный цитокин – РАИЛ-1. Повышенные концентрации это-

го медиатора осуществляют блокаду как рецепторов для интерлейкина-1 (IL-1), блокируя развитие воспалительной реакции, так и Toll-подобных рецепторов, имеющих высокую степень гомологии с аналогичными участками рецептора IL-1. Toll-подобные рецепторы принимают участие в дегрануляции нейтрофилов и высвобождении внеклеточных нейтрофильных ловушек. Таким образом, БВ развивается на фоне местной и системной супрессии воспалительного ответа организма. Восстановление нормального уровня нейтрофильных гранулоцитов сопровождается гибелью анаэробов и разномножением лактофлоры [9]. В свою очередь, лактобациллы не влияют на секрецию провоспалительных цитокинов и стимулируют апоптоз, что может быть обусловлено подавлением лактобактериями активации нуклеарного фактора NF-kB [2, 3]. Этот механизм поддерживает нормоценоз слизистой оболочки влагалища.

Известно, что у пациенток с БВ повышен уровень провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) как в сыворотке крови, так и вагинальном секрете [9, 11]. Доказано, что у данного контингента беременных первично нарушается формирование маточно-плацентарных сосудов. Это связано с ухудшением инвазии инвазивного трофобласта в спиральные сосуды матки [13]. При этом повышенный уровень провоспалительных цитокинов обладает блокирующим влиянием в отношении ангиопоэтинов и прочих факторов роста [11]. Изначально высокий уровень цитокинов первого звена во время беременности может провоцировать гиперергический вариант синдрома системного воспалительного ответа и приводит к развитию «большого акушерского синдрома» в виде невынашивания, синдрома задержки роста плода и преэклампсии. Это происходит на фоне повышенной продукции плацентой цитокинов и вазоконстрикторов, тромбофилии, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [6, 13]. Поэтому локальный вагинальный дисбиоз сопровождается активацией функций стресс-реализующих систем и служит основой для развития генерализованного сосудистого спазма на фоне гиперсимпатикотонии и шокогенных реакций у беременных с преэклампсией.

Не вызывает сомнения необходимость санации пациенток в комплексе преемплантационной подготовки и лечения беременных с БВ, что снижает частоту осложненного течения беременности и пуперперия [5, 7, 12, 14, 15, 16]. Наибольшей популярностью, основанной на обширной доказательной базе, обладают препараты метронидазола и клиндамицина для системного и локального использования. Накопленный опыт применения пероральных препаратов метронидазола, осуществляющих санирующий эффект за счет разобщения синергичной взаимосвязи между анаэробами и гарднереллами, не выявил преимуществ перед использованием влагалищных форм препаратов, непосредственно воздействующих на гарднереллы [12]. Помимо этого *Mobiluncus* не чувствителен к метронидазолу. Необходимым требованием к действующему веществу является отсутствие токсического влияния на лактоба-

циллы, что не свойственно последнему. В одном широкомасштабном исследовании за последние несколько лет установлено, что лечение беременных с БВ не привело к снижению частоты преждевременных родов, а в двух исследованиях, наоборот, отмечено повышение риска досрочного прерывания беременности под влиянием санации влагалища метронидазолом [14]. Возможно, определенную роль играет время терапевтического воздействия. Оптимальным «окном» для лечения беременных с БВ является I половина гестации. С другой стороны, для интравагинального или перорального использования клиндамицина у беременных с БВ в большинстве исследований доказан профилактический эффект в отношении невынашивания и преэклампсии [10, 12, 15, 16]. Поэтому необходимо проводить скрининг на БВ и лечение клиндамицином как в случае наличия клинических симптомов, так и при латентном течении [12, 15]. Предпочтение, особенно в ранние сроки гестации, следует отдавать формам клиндамицина для интравагинального использования вследствие отсутствия побочных эффектов [15]. Доказана одинаковая эффективность санации влагалища пероральным применением метронидазола и вагинальными формами клиндамицина. Метронидазол относится к категории В, то есть для него не установлен риск тератогенеза у плода. Тем не менее специальные исследования не проводились. У кормящих матерей прием метронидазола может ухудшать вкусовые качества грудного молока [12]. Клиндамицин, как и любой высокоэффективный антибиотик, может стимулировать рост дрожжевых грибов. Поэтому его совместное назначение с антимикотическим препаратом является теоретически обоснованным и практически оправданным.

Стремление к разработке оптимальных препаратов для лечения пациенток с БВ привело к созданию вагинальных лекарственных форм, содержащих клиндамицин и клотримазол. На фармацевтическом рынке стран постсоветского пространства появились вагинальные капсулы, в состав которых входит 100 мг клиндамицина и 100 мг клотримазола. Клотримазол входит в терапию «первой линии» вагинального кандидоза, который часто сопутствует БВ [14]. Он обладает доказанной эффективностью в отношении *Candida albicans* и *nonalbicans*, дерматофитов и плесневых грибов. Клотримазол также действует на стрепто- и стафилококки, некоторые анаэробы (*haemophilus vaginalis*). Последнее обстоятельство позволяет считать его влияние потенцирующим в санации пациенток с БВ [8]. Рекомендованный курс лечения составляет 7 дней и подразумевает ежедневное интравагинальное введение капсулы с клиндамицином и клотримазолом.

БВ – болезнь цивилизации, имеющая негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Задача гинеколога или семейного врача – своевременная диагностика и полноценное лечение. В этом надежным помощником являются вагинальные капсулы, содержащие клиндамицин и клотримазол.

Литература.

1. Андреева Ю.С., Долгушин И. И. Роль нейтрофилов в формировании микробиоценоза слизистых оболочек // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 20-22.
2. Будихина А. С., Пинегин Б.В. б-дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // Иммунология. – 2008. – №5. – С. 317-320.
3. Долгушин И. И., Андреева Ю. С., Савочкина А. Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. – М.: Издательство РАМН, 2009. – 208 с.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364с.
5. Струк В. Ф. Вплив бактеркального вагкнозу на невиношування вагктноста та кнфккування плода к новонародженого. – Автореф. дис. ... к.мед.н. – Львов, 2003. – 20 с.
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический феномен – миф или реальность? //Вестник РАН. – 2004. – №3. – С. 18-23.
7. Akinbiyi A. A., Watson R., Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study // Arch. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 278, Vol. 5. – P. 463-466.
8. Czeizel A. E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2004. – Vol. 370, No 4. – P. 227-237.
9. Herrera J. A., Chaudhuri G., Lopez-Jaramillo P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? // Med. Hypotheses. – 2001. –Vol. 57, No 3. – P. 393-397.
10. Lamont R. F., Jones B. M., Mandal D., et al. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy // Infect. Dis. Obstet. Gyneco. – 2003. –Vol. 11. – P. 181-189.
11. Lopez-Jaramillo P., Herrera J. A., Arenas-Mantilla M. et al. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia // Am. J. Ther. – 2008. –Vol. 15, No 4. – P. 373-376.
12. McDonald H. M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review) // The Cochrane Library, John Wiley & Sons, Ltd, 2007. – Issue 4. – 64 p.
13. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – Vol. 29, No 7-8. – P. 518-522.
14. Sherrard J., Donders G., White D., et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge // Int. J. STD AIDS. – 2011. – Vol. 22, No 8. – P. 421-429.
15. Svare J. A., Schmidt H. , Hansen B. B., Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections// BJOG. – 2006. – Vol. 113, No 12. – P. 1419-1425.
16. Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 983-988.