

Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему

Г.Б. Бойко

Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Інфекційно-запальні захворювання жіночої статеві системи, викликані різноманітними збудниками, що передаються статевим шляхом, або неспецифічною мікрофлорою, становлять серйозну медичну і соціальну проблему в акушерстві та гінекології. До певного часу будь-який запальний процес у піхві, не пов'язаний із гонореею, трихомоніазом або кандидозом, діагностували як неспецифічний вагініт. У 1980 р. неспецифічний вагініт стали відносити до гарднерельозів — захворювань, спричинених *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*). Але пізніше встановлено, що *G. vaginalis* наявна не лише у пацієнток із неспецифічним вагінітом, але й у 40% здорових жінок, і тому не є єдиним збудником цього захворювання.

Бактеріальний вагіноз — це патологія екосистеми піхви, викликана посиленням ростом переважно облигатно-анаеробних бактерій. Збільшення кількості аеробних і анаеробних бактерій із переважанням останніх пояснює назву «бактеріальний», а відсутність лейкоцитів (клітин, відповідальних за запалення) — «вагіноз».

Домінуючою мікрофлорою вагінальної екосистеми в нормі є *Lactobacillus spp.*, кількість яких становить 10^5 – 10^7 КУО/мл (колонієутворювальних одиниць у 1 мл), що відповідає 95–98% усієї мікрофлори піхви. При такому загальному показнику колонізації співвідношення анаеробної флори до аеробної становить 10:1, кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (*Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *G. vaginalis*, *M. hominis* та ін.) досягає 5–10% та в нормі не має перевищувати 10^4 КУО/мл. При бактеріальному вагінозі відбувається підвищення концентрації як анаеробних, так і аеробних мікроорганізмів у десятки разів (Тихомиров А.Л. і соавт., 2003; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009; Воронин К.В. і соавт., 2012).

У здорових жінок рН вагінального вмісту становить 3,8–4,2, що зумовлено продукцією молочної кислоти *Lactobacillus spp.*, які перешкоджають росту інших видів бактерій. У 96% здорових жінок *Lactobacillus spp.* здатні продукувати перекис водню, при взаємодії з пероксидазою цервікального слизу пригнічують ріст і перешкоджають розмноженню облигатних анаеробів та умовно-патогенних мікроорганізмів. При бактеріальному вагінозі лише у 35% жінок виділяють *Lactobacillus spp.* і тільки 11% з них є пероксидпродукуючими (Тихомиров А.Л. і соавт., 2003; Тютюнник В.Л., 2005; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009; Livengood С.Н., 2009). Значне зниження кислотності піхви та концентрації лактобацил відбувається за рахунок дії сукупності декількох патогенних мікроорганізмів, внаслідок чого бактеріальний вагіноз є полімікробним захворюванням (Bradshaw С.С. et al., 2006; Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009; Воронин К.В. і соавт., 2012).

У половини жінок перебіг бактеріального вагінозу безсимптомний, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але, за даними різних авторів, частота його виявлення загалом в амбулаторній гінекологічній практиці коливається у межах 15–19%. Серед вагітних цей показник становить 10–30%, жінок із інфекціями, що передаються статевим шляхом — 24–40%, жінок із запальними захворюваннями органів малого таза — 35%, пацієнток, які звертаються зі скаргами на рясні вагінальні виділення — 95% (Тихомиров А.Л. і соавт., 2003; De Backer E. et al., 2010; Воронин К.В. і соавт., 2012).

Виражена запальна реакція з боку вагінального епітелію при бактеріальному вагінозі зазвичай відсутня. Масивне розростання змішаної флори пов'язане із втратою «нормальних» *Lactobacillus spp.*, особливо перекиспродукуючих. Завдяки розвитку лабораторних методів діагностики, зокрема методу ампліфікації нуклеїнових кислот із виявленням мікроорганізмів, що тяжко культивуються, констатована висока частота виявлення при бактеріальному вагінозі *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*) (77–96%) поряд із *G. vaginalis* (35–79%) (Побединский Н.М. і соавт., 2006; Bradshaw С.С. et al., 2006; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009). Але при рецидивному бактеріальному вагінозі *A. vaginae* виявлена у 75%, а *G. vaginalis* — у 100% випадків, що дозволяє говорити про безсумнівно більшу відповідальність останньої за рецидивування захворювання (Bradshaw С.С. et al., 2006). Уточнена особливість, яка полягає в тому, що *A. vaginae* майже ніколи не буває моноінфекцією, без супроводу *G. vaginalis*. При асоціації цих збудників рецидивний бактеріальний вагіноз діагностують у 83% пацієнток (Bradshaw С.С. et al., 2006; De Backer E. et al., 2010).

Основними причинами розвитку патологічного процесу в піхві слід вважати ендокринні розлади, зміни стану місцевого імунітету (зниження імуноглобуліну А, циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплементу, підвищення імуноглобуліну G), безсистемну антибактеріальну терапію, перенесені або супутні

запальні захворювання жіночих статевих органів, застосування контрацептивів (пероральних, внутрішньоматкових, сперміцидів), хірургічні та діагностичні втручання.

За рахунок пригнічення росту та життєдіяльності *Lactobacillus spp.* спостерігається зсув середі вагінального секрету в лужний бік із підвищенням концентрації ди- та поліамінів, різноманітних ферментів (муцинази, сіалідази, колагенази, протеази, фосфоліпази А₂ та С); органічних кислот, що, в свою чергу, викликає біохімічні зміни. Швидко руйнуючи захисний шар слизу, вони сприяють прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин та подальшому їх проникненню (Побединский Н.М. і соавт., 2006; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009). Суттєва роль відводиться імунній системі: зниження неспецифічної резистентності у цих пацієнток є однією з причин рецидивування процесу. В останні роки виявлено, що близько 83% пацієнток із порушеннями мікробіоценозу урогенітального тракту мають харчові, медикаментозні або змішані алергічні реакції, які також свідчать про імунні зрушення (Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Livengood С.Н., 2009). Відомо також, що у 50–55% жінок із бактеріальним вагінозом визначається дисбактеріоз кишечника, тому в цьому разі можна говорити про єдиний дисбіотичний процес в організмі (Тютюнник В.Л., 2005; Побединский Н.М. і соавт., 2006; Воронин К.В. і соавт., 2012).

Дослідженнями багатьох авторів підтверджено, що бактеріальний вагіноз може призвести до низки гінекологічних та акушерських ускладнень (Baloğlu E. et al., 2003; Воронин К.В. і соавт., 2012; Thulkar J. et al., 2012). У гінекологічній практиці це ендометрит, сальпінгоофорит, запальні ускладнення після операцій та інвазивних процедур, кольпіт, дисплазія шийки матки; в акушерській практиці — невиношування вагітності, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит, передчасний розрив плодних оболонок та передчасні пологи (Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Thulkar J. et al., 2012). Бактеріальний вагіноз підвищує ризик передчасних пологів на 40%, передчасного розриву плодних оболонок — на 10%.

Досі дискусійним є питання стосовно лікування статевого партнера. На сьогодні існує цілий ряд наукових праць, які не знаходять достовірних доказів щодо передачі бактеріального вагінозу статевим шляхом (Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Thulkar J. et al., 2012). Крім того, спроби лікування статевих пар не приводять до зниження частоти рецидивів бактеріального вагінозу в жінок.

Діагностика бактеріального вагінозу в сучасній клінічній практиці базується на виявленні таких симптомів (критерії Amsel, 1983):

1. Наявність гомогенних вагінальних виділень із неприємним запахом.
2. Підвищення рН вагінального секрету >4,5.
3. Виявлення «рибного» запаху після проведення аміноного тесту чи без нього.
4. Виявлення ключових клітин — вагінальних епітеліоцитів — з адгезованими на них грамваріабельними мікроорганізмами.

Діагноз бактеріального вагінозу встановлюється за наявності у пацієнтки будь-яких трьох із вищенаведених критеріїв (Baloğlu E. et al., 2003; Bradshaw C.S. et al., 2006; Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Livegood C.H., 2009; Bohbot J.M. et al., 2010). Додаткові ознаки для цього патологічного процесу: наявність у мазках, пофарбованих за Грамом, великої кількості епітеліальних клітин, різке зниження чи повна відсутність *Lactobacillus spp.*, наявність грамваріабельної мікрофлори у великій кількості, відсутність лейкоцитів або їх наявність у невеликій кількості (Baloğlu E. et al., 2003; Тютюнник В.Л., 2005; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009).

Аналізуючи мікроскопію мазка, використовують шкалу Нугента — систему бальної оцінки, основану на підрахунку бактерій у мазку, пофарбованому за Грамом. При сумі 7–10 балів діагностують «бактеріальний вагіноз», 4–6 — проміжний стан флори, ≤3 балів — норму (Тютюнник В.Л., 2005; Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008).

Незважаючи на те що дисбіотичні зміни піхви не належать до гострих захворювань, лікування цієї патології є дуже відповідальним, оскільки адекватна та своєчасна терапія сприяє покращенню якості життя пацієнтки і запобіганню виникненню ускладнень.

Відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention — CDC), обстеженню та лікуванню підлягають усі жінки з клінічною симптоматикою бактеріального вагінозу, а також вагітні групи високого ризику за відсутності скарг та явних клінічних проявів з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушерсько-гінекологічної патології. При лікуванні бактеріального вагінозу класично застосовують двоетапну схему терапії, принципом якої є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами з подальшим відновленням вагінальної мікрофлори пробіотиками (Baloğlu E. et al., 2003; Bradshaw C.S. et al., 2006; Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008).

При використанні антибактеріальних препаратів знищуються не лише патогенні бактерії, але й всі представники нормальної мікрофлори піхви, включаючи *Lactobacillus spp.* При цьому навіть застосування препаратів біфідо- і лактобактерій не покращує ситуацію. Так, незважаючи на проведений комплекс заходів, частота рецидивів бактеріального вагінозу через 3–6 міс після лікування становить 15–30%, а протягом 1-го року рецидиви можливі у 50–70% пацієнток (Побединский Н.М. и соавт., 2006; Livegood C.H., 2009).

В останні роки стали частішими рецидивні форми бактеріального вагінозу, пов'язані з розвитком резистентності до загальноприйнятних препаратів, узв'язку з чим збільшується кількість випадків невдалого лікування. Зокрема, щодо представників полімікробної асоціації бактеріального вагінозу відомий розвиток резистентності до метронідазолу у *Mobiluncus spp.*, *A. vaginae*, *M. hominis*, *M. fermentans*, до метронідазолу та кліндамицину — у *M. genitalium*, *Leptotrichia spp.* (Bradshaw C.S. et al., 2006; De Backer E. et al., 2010).

Все вищезазначене свідчить про необхідність пошуку більш ефективних комплексних препаратів для успішного лікування пацієнток із бактеріальним вагінозом.



За результатами подібного дослідження Е. De Backer та співавторів (2010) отримано результати випробувань чутливості секнідазолу щодо *A. vaginae* та *G. vaginalis*. Секнідазол — найбільш активний препарат групи нітроїмідазолів із періодом напіввиведення 17–29 год. Вважається, що препарат із довгим періодом напіввиведення менше вражає нормальну вагінальну флору та має більший вплив на аномальну флору при бактеріальному вагінозі (Gillis J.C., Wiseman L.R., 1996; Thulkar J. et al., 2012). Секнідазол характеризується бактерицидним (проти грамположитивних та грамнегативних анаеробних бактерій) та амебіцидним ефектом. Він особливо активний проти *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *G. vaginalis*. Потрапляючи вглибину клітини мікроорганізму, секнідазол активується внаслідок відновлення 5-нітрогрупи, за рахунок чого взаємодіє з клітинною ДНК. Відбувається порушення її спіралеподібної структури та руйнування ниток, пригнічення нуклеотидного синтезу та загибель клітини (Gillis J.C., Wiseman L.R., 1996; Bradshaw C.S. et al., 2006; Bohbot J.M. et al., 2010; Thulkar J. et al., 2012).



Спроби лікування пацієнток із бактеріальним вагінозом таким представником групи нітроїмідазолів, як секнідазол, було зроблено ще в 1996 р. В одному з останніх досліджень проведено порівняльну оцінку ефективності застосування секнідазолу та орнідазолу у пацієнток із бактеріальним вагінозом (Питько В.А. и соавт., 2008). Отримані дані підтверджують клінічне та мікробіологічне одужання у 100% випадків вже через 72 год після закінчення 3-денного курсу лікування секнідазолом. Завдяки тривалому періоду напіввиведення секнідазол може бути призначений коротким курсом (в дозі 2 г) з ефективністю, не нижчою за ефективність аналогічного курсу застосування інших нітроїмідазолів протягом 5–7 днів.

Ж. Thulkar та співавтори (2012) проводили дослідження, в якому порівнювали ефективність однократного перорального прийому метронідазолу, тинідазолу, орнідазолу та секнідазолу при бактеріальному вагінозі. За критеріями Амсела оцінювали клінічну ефективність терапії через 1 та 4 тиж після закінчення лікування. Для орнідазолу і тинідазолу клінічна ефективність через 1 тиж лікування становила 100%, через 4 тиж — 97,7% для обох препаратів ($p < 0,001$). Клінічна ефективність секнідазолу через 4 тиж становила 80,2%, метронідазолу — 77,9%.

Núñez J.T., Gómez G. (2005) порівнювали ефективність і безпеку курсу лікування бактеріального вагінозу секнідазолом у дозі 2 та 1 г. Клінічне одужання настало у 97,4% випадків при застосуванні 2 г секнідазолу та у 95,5% при курсовій дозі 1 г ($p = 0,47$).

Завдяки великому періоду напіввиведення секнідазолу можливий його одноразовий прийом для досягнення ефекту клінічного та мікробіологічного видужання при бактеріальному вагінозі. За рахунок цього всі негативні наслідки, які притаманні препаратам групи нітроїмідазолів (нудота, металевий присмак у роті, алергічні реакції) можна звести до мінімуму, що, у свою чергу, не потребує припинення лікування. Важливою особливістю секнідазолу є істотно менший вплив на нормальну вагінальну флору при використанні режиму одноразового прийому препарату (в дозі 1 г) (Núñez J.T., Gómez G., 2005; Thulkar J. et al., 2012).

Частим ускладненням етіотропного лікування бактеріального вагінозу (у 6–20% випадків) є контамінація піхви стійкою до метронідазолу та кліндамицину умовнопатогенною флорою, частіше *Escherichia*

coli, з подальшим розвитком вагініту. Це потребує застосування у процесі лікування бактеріального вагінозу антибіотиків широкого спектра дії відносно аеробної та анаеробної мікрофлори (Тютюнник В.Л., 2005; Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., 2008; Сафронова М.М., Гренкова Ю.М., 2009).

В останні роки у клінічній практиці все частіше застосовують комбінацію фторхінолонів та нітроїмідазолів для лікування бактеріального вагінозу та профілактики ускладнень антибактеріальної терапії. Поєднання ципрофлоксацину (похідне фторхінолону II покоління) та орнідазолу дає можливість охоплення широкого спектра збудників вагінальних інфекцій.

Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гідразу бактерій та подавляє синтез бактеріальної ДНК, викликає морфологічні зміни в мембрані та клітинній стінці бактерій, які призводять до швидкої загибелі клітини. Препарат діє на мікроорганізми як у стані росту, так і в стані спокою. Ципрофлоксацин має широкий спектр протимікробної дії, активний щодо ряду анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*; *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* і *M. hominis*. До ципрофлоксацину резистентні *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*.

При аналізі численних досліджень щодо ускладнень після терапії бактеріального вагінозу простежується закономір-

ність переважання саме аеробних збудників, чутливих до фторхінолонів, у структурі неспецифічних вагінітів.

Механізм дії орнідазолу пов'язаний із порушенням структури ДНК чутливих мікроорганізмів. Він активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, а також деяких анаеробних бактерій (у тому числі *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.* та анаеробних коків). Е. Валоґлу та співавторами (2003) доведено, що орнідазол за ефективністю застосування при пероральному прийомі не поступається місцевому застосуванню в аналогічній дозі (500 мг 2 рази на добу) протягом 5 днів.

Підсумовуючи вищевикладену інформацію, можна зробити висновок, що такі препарати, як секнідазол та комбінація ципрофлоксацину та орнідазолу, можуть бути успішно застосовані для ефективного лікування бактеріального вагінозу завдяки коротким курсам лікування, зручності застосування та профілактиці таких ускладнень, як неспецифічний вагініт.

Список використаної літератури

- Воронин К.В., Нахла Б.С., Чуйко В.И. и др.** (2012) Бактериальный вагиноз беременных: этиологическая диагностика, прогнозирование и принципы активной профилактики инфекционных и перинатальных осложнений. Таврич. мед.-биол. вестн., 15(2): 40–43.
- Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л.** (2008) Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(1): 18–23.
- Питько В.А., Ткачев А.И., Гузь И.А., Демиденко А.Д.** (2008) Опыт применения препарата «Секнидазол» в лечении бактериального вагиноза. Медицина сьогодні і завтра, 4: 132–134.
- Побединский Н.М., Аксенова О.А., Аксенова М.Г., Молочков В.А.** (2006) Клинико-бактериологическое обоснование комплексного

лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология, 6: 24–27.

Сафронова М.М., Гренкова Ю.М. (2009) Нарушение влагалищного микробиоценоза: современные методы коррекции. Клин. дерматол. венерол., 6: 23–25.

Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. (2003) Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы. РМЖ (Русский медицинский журнал), 1: 12–17.

Тютюнник В.Л. (2005) Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. Фарматека, 2(98): 20–24.

Baloğlu E., Ozyazici M., Baloğlu A., Ova L. (2003) A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis. J. Clin. Pharm. Ther., 28(2): 131–136.

Bohbot J.M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. (2010) Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase III study comparing secnidazole and metronidazole. Infect. Dis. Obstet. Gynecol., pii: 705692.

Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. (2006) The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J. Infect. Dis., 194(6): 828–836.

De Backer E., Dubreuil L., Brauman M. et al. (2010) *In vitro* activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. Clin. Microbiol. Infect., 16(5): 470–472.

Gillis J.C., Wiseman L.R. (1996) Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. Drugs, 51(4): 621–638.

Livengood C.H. (2009) Bacterial vaginosis: an overview for 2009. Rev. Obstet. Gynecol., 2(1): 28–37.

Núñez J.T., Gómez G. (2005) Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Int. J. Gynaecol. Obstet., 88(3): 281–285.

Thulker J., Kriplani A., Agarwal N. (2012) A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. Indian J. Pharmacol., 44(2): 243–245.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Секнідакс

Діюча речовина. Секнідазол. **Форма випуску.** Таблетки, вкриті оболонкою, по 1 г секнідазолу. **Фармакотерапевтична група.** Протипаразитарні засоби. Засоби, які застосовують при амебіази та інших протозойних інфекціях. Похідні нітроїмідазолу. Код АТС P01A B07. **Показання.** Трихомонадний уретрит та вагініт (спричинений *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; амебіаз кишечника (спричинений *Entamoeba histolytica*); амебіаз печінки (спричинений *Entamoeba histolytica*); лямбліоз (спричинений *Giardia lamblia*). **Побічна дія.** Порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, глосит, стоматит; помірна оборотна лейкопенія; кропивниця. **Умови відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України № UA/11744/01/01 від 06.09.2011.**

Орципол

Діюча речовина. Ципрофлоксацин, орнідазол. **Форма випуску.** Таблетки, вкриті оболонкою, містять 500 мг ципрофлоксацину та 500 мг орнідазолу. **Фармакотера-**

певтична група. Комбіновані антибактеріальні засоби. Фторхінолони в комбінації з іншими антибактеріальними засобами. Код АТС J01R A07. **Показання.** Змішані інфекції, спричинені збудниками (мікроорганізмами та найпростішими), чутливими до компонентів препарату; захворювання сечостатевої системи: гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, цистит, епідидиміт, ускладнені чи рецидивні інфекції сечовивідних шляхів; захворювання, що передаються статевим шляхом. **Побічна дія.** Грибкові суперінфекції, антибіотикоасоційований коліт; нудота, блювання, діарея, біль у животі, головний біль, запаморочення, розлади сну; еозінофілія, лейкопенія, нейтропенія, зміна кількості тромбоцитів, алергічні реакції, фоточутливість та ін. **Умови відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України № UA/11221/01/01 від 24.01.2011.** **Виробник:** торгова марка «World Medicine», Великобританія. Виготовлено «ЛАБОРАТОРІЯ БЕЙЛІ – КРЕАТ», Франція.

Адреса українського представництва:

04070, Київ, вул. Ігорівська, 12 Б. Тел.: (044) 496-03-76