

Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям

По материалам выступлений д-ра мед. наук, проф. Алевтины Михайловны Савичевой (Санкт-Петербург), д-ра мед. наук, проф. Веры Ефимовны Балан (Москва), д-ра мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии РМАПО Светланы Ивановны Роговской (Москва)
Авторы-обозреватели: Ирина Дмитриевна Ипастова, канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова (StatusPraesens)

В XX веке с трибун микробиологических конференций стали планомерно популяризировать новую идею – опустевшую нишу обитания микрофлоры после исчезновения последней незамедлительно заселяют другие микроорганизмы. Эта концепция вскоре отразилась на клинической практике акушеров-гинекологов: стремление к стерильности влагалища как к идеалу (доктрина советской гинекологии 1960–70-х годов) ушло в прошлое, освободив место современным представлениям о невозможности существования репродуктивной системы без бактерий.

И эта новая для нас область – вагинальная микроэкология – каждый год преподносит нам сюрпризы, обновляя систему знаний и предлагая все более эффективные клинические решения.

По меткому замечанию проф. Светланы Ивановны Роговской на конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (7–9 ноября 2013 года, Москва), число медицинских публикаций о роли пробиотиков в гинекологии возросло скачкообразно – буквально в 5 раз, со 174 до 1012, лишь за период 2000–2012 годов; при этом до 90-х годов XX века они были единичными. Это означает только одно – накопился огромный массив поистине революционных данных по микроэкологии вагинальной среды.

На указанной конференции особого внимания заслуживали доклады ведущих профессоров, трех удивительных женщин, выступавших на секционном заседании «Идеальный биоценоз: горизонты возможностей», – проф. Алевтины Михайловны Савичевой, проф. Веры Ефимовны Балан и проф. Светланы Ивановны Роговской (под модерацией проф. Виктора Евсеевича Радзинского). Настоящая статья – попытка свести воедино тот гигантский объем новых сведений, которыми они щедро делились с аудиторией.

Итак, время новостей...

Новости идеального биоценоза

На этапе современных исследований, посвященных вагинальной микроэкологии, было сделано немало интересных и, главное, очень ценных открытий, о которых чрезвычайно структурировано рассказала проф. Алевтина Михайловна Савичева (руководитель лаборатории микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург).

И первая новость, сообщенная докладчиком, состояла в смене представлений о статичности вагинальной микроэкологии. Проект «Микробиом человека» наглядно продемонстрировал: **микробиоценоз влагалища – это очень динамичная среда**, реагирующая на различные условия изменением видового состава микрофлоры и количества тех или иных микроорганизмов. Удивительно, насколько

чувствительным может быть вагинальный нормоценоз: даже в пределах одного менструального цикла видовое соотношение населяющих влагалище лактобактерий и разнообразной условно-патогенной микрофлоры колеблется.

А вот в период менструальных кровотечений, что также совсем недавно было доказано и о чем доложила в своем выступлении проф. Светлана Ивановна Роговская (вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии; проф. РМАПО), происходит максимальный рост *Gardnerella vaginalis* [1, 2]. Неспросом именно менструация может становиться пусковым фактором для развития бактериального вагиноза.

И все же эти колебания происходят внутри границ, строго определяющих «стандарт» влагалищного нормоценоза.

Как сообщила проф. А.М. Савичева, во влагалище здоровой женщины до 90% всех микроорганизмов представлено всего **четырьмя видами доминирующих лактобактерий** (ранее все они входили в состав одного вида *Lactobacillus acidophilus*, который при тщательном изучении пришлось поделить): «полезными» *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и не очень – *L. iners* (всего же в природе известны 154 вида лактобацилл).

За нормальной лактофлорой закреплено множество задач, но все они подчинены главной цели – для сохранения стабильности системы не допустить чрезмерного размножения на слизистой оболочке условно-патогенных микроорганизмов и препятствовать контаминации облигатных патогенов. Лактобактерии адгезируются к рецепторам эпителиоцитов и в процессе своего метаболизма расщепляют гликоген эпителиальных клеток (основное питательное вещество для лактофлоры) с образованием продуктов метаболизма: молочной кислоты (закисляющей влагалищное содержимое), перекиси водорода с бактерицидным действием и собственно **бактериоцинов** – веществ с высоким антибактериальным потенциалом. Кстати, некоторые бактериоцины представляют большой интерес для медицины, в частности для гинекологии и акушерства, поскольку в силу своего противомикробного и одновременно слабого раздражающего действия могут быть использованы интравагинально в терапевтических целях.

Один из них – лактоцин 160, – продуцируемый влагалищными *Lactobacillus rhamnosus*, как оказалось, имеет большой потенциал в лечении бактериального вагиноза [3].

Организм способен самостоятельно поддерживать влагалищный нормоценоз, однако для этого нужно соблюдение определенных условий – проф. А.М. Савичева перечислила их: правильная топография тазового дна, отсутствие запоров, диета с употреблением йогуртов, биокефиrow, квашеной капусты, хорошая трофика слизистых оболочек.

Для восстановления нормальной микроэкологии влагалища при нарушенном биоценозе важно заселить влагалище лактобациллами, нормализовать физиологическую

кислотность влагалищной среды – и это как раз и есть известные на сегодня способы лекарственной коррекции влагалищного биоценоза.

Однако для восстановления вагинальной микроэкологии и этого недостаточно, если слизистая оболочка влагалища атрофична, рассказала **проф. Вера Ефимовна Балан** (руководитель поликлинического отделения МОНИИАГ).

Эпителиальные клетки такой оболочки бедны питательным субстратом для лактофлоры – гликогеном, а значит, и молочная кислота будет образовываться в недостаточных объемах, что закономерно нарушит жизнедеятельность самих лактобактерий и создаст благоприятную «атмосферу» для размножения условно-патогенных микроорганизмов.

В период снижения уровня эстрогенов, особенно в менопаузе, **эстрогеновый дефицит** приводит к истончению эпителиальной оболочки, поскольку рецепторы к этим половым стероидам расположены во всех структурах урогенитального тракта, в том числе во влагалище. В результате снижения эстрогеновых концентраций в крови сначала нарушается кровоснабжение половых органов, затем постепенно снижается пролиферация эпителия, и в итоге нарушается микроэкология влагалища.

Именно поэтому еще одним условием поддержания и нормализации микроценоза следует считать восполнение недостатка эстрогенов.

Любопытно, что эстрогенная поддержка способна не только возобновить пролиферацию вагинального (и уретрального) эпителия и восстановить кровоснабжение урогенитального тракта, но и оказать массу других положительных влияний, например, нормализовать сократительную активность мышечных клеток влагалищной стенки (а также детрузора и уретры), улучшить иннервацию всего урогенитального тракта, повысить синтез α - и β -адренорецепторов, мускариновых рецепторов, возобновить чувствительность к норадреналину, ацетилхолину, увеличить эластичность коллагена, повысить локальный иммунитет. Клиническими следствиями, помимо вольготного роста нормальной вагинальной лактофлоры, становятся нормализация функции мочевого пузыря в случае недержания и неудержания мочи, восстановление тонуса мышц промежности (важно в контексте генитальных пролапсов), а также исчезновение сухости влагалища с неизбежным улучшением сексуальной функции. И еще одно чрезвычайно нужное следствие – после комплексного восстановления эпителия и нормальной микрофлоры влагалища женщина автоматически выбывает из группы риска по острому циститу (об этом далее).

Новости микроэкологии при бактериальном вагинозе

Проф. А.М. Савичева и проф. С.И. Роговская напомнили, что при этом заболевании пул лактобактерий практически полностью замещается условно-патогенной, преимущественно анаэробной микрофлорой в высоких концентрациях. По последним оценкам, при бактериальном вагинозе среднее число видов микроорганизмов, доминирующих во влагалище, приближается к 13, тогда как при нормоценозе видовое разнообразие гораздо уже – всего три. Влагалищный секрет нездоровой женщины содержит в 1 мл жидкости в среднем 109–1011 полимикробной микрофлоры – *Gardnerella vaginalis*, бактерии родов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium* и даже порядка *Clostridiales*.

В самом деле, бактерии порядка *Clostridiales* сегодня тоже причисляют к потенциальным возбудителям бакте-

риального вагиноза [4], сообщила проф. С.И. Роговская.

При нормальной микрофлоре, для сравнения, в 1 мл влагалищного отделяемого содержится 107 микроорганизмов рода *Lactobacillus*. «Нездоровый» микроценоз отличается и резкое превалирование анаэробов над аэробами: 100–1000:1, тогда как при нормоценозе анаэробов меньше в 10–100 раз.

Ответ на вопрос «Какова этиология бактериального вагиноза?» до некоторых пор оставался очень контрверсионным. В рамках конференции почти одновременно на двух заседаниях впервые прозвучали очень любопытные сведения по этому поводу – вполне вероятно, долгим дискуссиям наконец-то будет положен конец. Примечательно, что проф. А.М. Савичева и проф. С.И. Роговская, которые затронули эту тему, оперировали самыми свежими доказательными данными. Итак, при всем многообразии бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, **главная роль в его развитии принадлежит все же Gardnerella vaginalis**, резюмировала проф. С.И. Роговская, процитировав выводы авторов одного зарубежного исследования 2013 года [5]. К этой же мысли в ходе своего выступления подвела и проф. А.М. Савичева, рассказав, что два фило типа *Gardnerella vaginalis* из трех продуцируют фактор патогенности **сиалидазу**. Сильная сторона этой теории в том, что она в отличие от многих других объясняет, почему гарднереллы не только могут быть главными возбудителями вагинального расстройства, но и оставаться комменсалами, проживающими во влагалище здоровых женщин.

Итак, дискуссии завершены: *Gardnerella vaginalis* – основной обитатель влагалища при бактериальном вагинозе; эта бактерия занимает 90% массы биопленки, в остальном разделяя ее с *Atopobium vaginae*. Главные причины широкого расселения гарднерелл, когда немало других бактерий также претендуют на эту площадь, – ее свойства. Адгезия гарднерелл к эпителию очень высока, и нужно сказать, максимума этой возможности они достигают при pH 5,4.

В целом же **чем щелочнее среда, тем комфортнее для условно-патогенных микроорганизмов**, довела до сведения аудитории проф. А.М. Савичева: так, при слабом защелачивании влагалищного секрета до pH 5,0 во влагалище начинают комфортно чувствовать себя и размножаться *Ureaplasma urealyticum*. В условиях, когда pH приближается к 5,4, на эпителии, кроме *Gardnerella vaginalis*, продуктивно адгезируются виды *Mobiluncus*. При pH от 5,7 во влагалище полноправно заселяются *Clostridium sordellii*, от 6,0 – *Mycoplasma hominis*, от 6,5 – бактерии вида *Enterobacteriaceae*, от 8,0 – *Peptostreptococcus*. Вывод напрашивается сам собой – при любых сдвигах биоценоза крайне желательно максимально быстрое закисление среды. Пусть даже для этого потребуются внешние вмешательства.

Заканчивая перечень новостных событий по этому раздлу, важный и, главное, доказанный факт сообщила проф. С.И. Роговская – **о связи бактериального вагиноза и ВПЧ-ассоциированных трансформаций цервикального эпителия**. Об этом стало известно из мета-анализа 2011 года: из 6372 женщин у 32% был обнаружен бактериальный вагиноз, и риск предраковых/раковых цервикальных заболеваний у них, как оказалось, был гораздо выше, более чем в 1,5 раза, по сравнению с женщинами с нормоценозом влагалища (ОР 1,51; 95% ДИ 1,11–1,84) [6]. Соответственно, восстановление нормальной микроэкологии влагалища – это обязательное условие снижения риска персистенции ВПЧ-инфекции и неоплазии. По-настоящему значимым событием конференции стал **«Протокол лабораторной**

диагностики бактериального вагиноза», о котором рассказала проф. А.М. Савичева, принявшая в его разработке и обсуждении в кругу международных экспертов самое деятельное участие (в рамках совместного шведско-российского проекта). Итак, основные обязательные требования к диагностике бактериального вагиноза, согласно протоколу, следует свести к такому перечню.

- Диагностику необходимо проводить непосредственно в клинике с помощью микроскопии нативного препарата.
- *Диагностические критерии.*
 - Полная или частичная замена лактобацилл смешанной кокковой и/или изогнутой палочковидной микрофлорой.
 - Наличие «ключевых» клеток. (*Комментарий SP:* напомним, «ключевые» клетки – это клетки плоского влагалищного эпителия, покрытые множеством бактерий вследствие прямой адгезии на поверхность клеток).
 - Микроскопическое исследование фиксированных препаратов проводят после их окраски метиленовым синим или по Граму.

Не рекомендуется использовать культуральную диагностику, методы амплификации нуклеиновых кислот и метод определения антигена, так как все они имеют низкую чувствительность и специфичность.

Под этот протокол в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург) был разработан даже специальный **бланк-направление на исследование микроскопическим методом**, который сегодня используют все больше акушеров-гинекологов. Впервые в истории лабораторной диагностики в соответствии с этим бланком стали оценивать лактофлору (наличие/отсутствие лактобацилл в мазке, их преобладание над другими микроорганизмами) и, кроме того, учитывать другие диагностически важные критерии бактериального вагиноза, например **соотношение лейкоцитов и клеток плоского эпителия**. Проф. А.М. Савичева отметила важность именно этого параметра, а не просто количества лейкоцитов, которое привыкли оценивать в лабораториях, поскольку в зависимости от фазы менструального цикла их число может очень сильно варьировать.

В норме лейкоцитарно-эпителиальное соотношение должно составлять 1:1.

Чтобы уточнить тяжесть бактериального вагиноза, сегодня широко применяют микроскопию, для определения же видового разнообразия микрофлоры, рост которой обычно очень сложно иницировать, например *Atopobium vaginale*, – молекулярные методы. Однако **еще до микроскопии и тем более до молекулярных методов диагностики следует проводить рН-метрию вагинального отделяемого**. Кислотность среды – один из показателей благополучия во влагалище.

Этот метод, как и все гениальное, прост в использовании, не требует ни временных, ни материальных затрат, и тем удивительнее, что на вопрос проф. А.М. Савичевой, кто из присутствующих в своей ежедневной практике определяет кислотность влагалищного отделяемого, руки подняли, к сожалению, **лишь немногим более пяти человек**.

Предпосылки нарушения вагинальной микрофлоры

На равновесие симбионтных микроорганизмов во влагалищном биоценозе влияет множество факторов, – к сожалению, дело не ограничивается циклическими изменениями в вагинальной среде: нормофлоре приходится противостоять очень многим дополнительным факторам. В их числе экологическое и социальное неблагополучие, воздействие радиации, неправильное питание (в том числе рафинированная и консервированная пища), химиотерапевтические препараты, гормональные средства с глюко-

кортикоидным эффектом, слабительные. И, конечно же, одно из самых центральных мест в этом списке занимает бесконтрольное применение антибиотиков – иногда до 18 курсов в год (!), по 2–3 курса в среднем на одну женщину.

Особенное негодование, как заметила проф. В.Е. Балан, вызывает вклад в это самих врачей, например, когда они при жалобах на частые мочеиспускания, боль и жжение в мочевом пузыре и уретре **женщине в климактерии** многократно назначают антибиотики, не принимая во внимание, что такие симптомы в менопаузе свидетельствуют об атрофии эпителия урогенитального тракта и рациональное лечение после устранения микробной контаминации должно обязательно завершаться восстановлением вагинальной микроэкологии. Только такой подход может действительно защищать от рецидивов как мочевой инфекции, так и бактериального вагиноза.

Новости лечения бактериального вагиноза

Многие эксперты отрасли репродуктивной медицины, в числе которых и проф. А.М. Савичева, считают, что бактериальный вагиноз не всегда требует терапии, в частности при бессимптомном течении заболевания. Убедительности этой идеологии прибавляют Европейские стандарты диагностики и лечения ИППП. Согласно Стандартам, лечение при бактериальном вагинозе проводят в трех случаях: **при жалобах и клинических проявлениях бактериального вагиноза**, у беременных с отягощенным акушерским анамнезом независимо от того, есть клинические проявления или их нет, а также при необходимости оперативного вмешательства.

Любопытно, что во многих рекомендациях и гайдлайнах по лечению бактериального вагиноза внимание уделяют только деконтаминации слизистой оболочки влагалища, а это лишь первый этап терапии бактериального вагиноза, учитывая последние мировые тенденции. Рекомендации CDC (2010) предлагают использовать метронидазол или клиндамицин в различных формах и дозировках на протяжении **не менее 5–7 дней** и только вскользь упоминают пробиотики, отмечая их перспективность, но недостаточный опыт использования ввиду большого разнообразия этих средств и отсутствия общей методологии сравнения. В Европейских рекомендациях (2006) отмечают клиндамицин, в отечественных – кроме антибиотиков советуют использовать и антисептики.

Однако первого этапа терапии однозначно недостаточно для полного выздоровления; в этом убеждают факты – при лечении больных бактериальным вагинозом по рекомендованной CDC схеме у половины пролечившихся рецидивы заболевания возникают в течение первого года [7]. Как справедливо заметила проф. С.И. Роговская, причиной этого могут быть недостаточное подавление условно-патогенных бактерий и невнимание к нормализации влагалищной микрофлоры. Второй этап терапии бактериального вагиноза в виде восстановления вагинальной микроэкологии однозначно необходим, на чем также сделали акцент в своих выступлениях проф. А.М. Савичева и проф. В.Е. Балан, проявив редкостное единодушие.

Очевидно, что пробиотики в лечении бактериального вагиноза уже в ближайшее время все-таки займут свое место в международных рекомендациях, а пока остается наблюдать за постоянно растущим числом исследований свойств некоторых бактерий, которые могли бы выступить в роли «Айболитов» вагинальной микроэкологии. В качестве действующего начала двух новых средств для коррекции биоценоза влагалища, недавно появившихся на российском рынке, выступает штамм *Lactobacillus casei rhamnosus*. В числе положительных качеств этих бактерий

проф. А.М. Савичева на первое место поставила их **высокую адгезивную способность**.

Она также напомнила аудитории мнение проф. Гилберта Дондерса (Gilbert Donders), ведущего мирового эксперта по проблеме бактериального вагиноза, о том, что восстановление лактофлоры можно проводить экзогенными лактобактериями (в том числе *Lactobacillus casei rhamnosus*), так как они способствуют дальнейшему росту уже собственной лактобактериальной микрофлоры.

Это свойство позволяет подавлять патогенную микрофлору, в частности, даже рост таких высокоадгезивных бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* [10]. Это качество *Lactobacillus casei rhamnosus* было обнаружено еще несколько лет назад, и уже тогда была высказана идея, что бактерии имеют терапевтические перспективы. В общем, в предположениях тогда не ошиблись, поскольку этот штамм благодаря множеству других полезных качеств сегодня стали использовать для второго этапа в лечении бактериального вагиноза.

Штаммы *L. casei rhamnosus* прекрасно колонизируют влагалище [10] и этим способствуют закислению среды уже на первые сутки после их интравагинального введения – такие результаты в исследовании *in vitro* получили в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, рассказала проф. А.М. Савичева. В масштабной колонизации лактобактериям помогают дополнительные компоненты препарата Лактожиналь: питательный субстрат для роста собственной лактофлоры (пребиотик) и продукты ее жизнедеятельности. Кстати, во Франции (стране-производителе) за такую особенность состава средство стали называть трибиотиком. Идея соединить эти три компонента оказалась довольно удачной, о чем свидетельствуют результаты зарубежных и отечественных исследований – Лактожиналь быстро нормализует pH влагалищной среды до естественных значений.

Очень любопытны результаты исследования, проведенного под руководством проф. А.М. Савичевой и посвященного изучению чувствительности *Lactobacillus casei rhamnosus* к антибиотикам – к цефалоспорином I и II поколений (цефазолину, цефтазидиму, цефотаксиму), макролидам (эритромицину, азитромицину) и линкозамидам,

в частности к клиндамицину. Результаты удивили: **к этим средствам штамм проявил резистентность**, но оказался чувствительным к пенициллинам (пенициллину, ампициллину, амоксицилину, карбенициллину), хлорамфениколам, аминогликозидам (гентамицину, нетилмицину), фторхинолонам (офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину). Полученные данные очень перспективны, как в заключение отметил модератор секции проф. **Виктор Евсеевич Радзинский**, поскольку позволяют восстанавливать микроценоз влагалища во время антибиотикотерапии, а при лечении бактериального вагиноза – совмещать антибиотик и средство, корригирующее вагинальный биоценоз, что благоприятно отразится на длительности и стоимости терапии.

Обязательность второго этапа лечения для полного восстановления микроценоза влагалища была в очередной раз подтверждена в исследовании, которое проводили в Вене на протяжении года с участием 190 больных бактериальным вагинозом [11]. Их рандомизировали на две группы: женщины контрольной группы были пролечены только антибиотиками на протяжении 7 дней, экспериментальной группы – кроме антибиотиков получали также интравагинально капсулы, содержащие *Lactobacillus casei rhamnosus*. В качестве критериев оценки результатов использовали шкалу Нугента. Через 4 нед после лечения оказалось, что состояние женщин, получавших двухэтапную терапию, улучшилось на 7 баллов, тогда как у тех, кто лечился традиционно одними антибиотиками, – только на 4 ($p < 0,001$).

И в заключение еще одна позитивная новость от проф. С.И. Роговской.

В зарубежных исследованиях *in vitro* было установлено, что штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* ингибирует рост *Candida albicans*, что дает все основания полагать, что Лактожиналь не вызывает кандидоза [10].

Модератор секции резюмировал: как бы хорошо ни закисляли влагалищную среду эти средства и какими бы высокоадгезивными ни были лактобактерии, без соблюдения ключевых условий идеального биоценоза, таких, например, как правильная топография половых органов, лечение будет только временным.

Статья поступила в редакцию 11.04.2014