

Бактеріальний вагіноз – терапевтичний погляд на проблему

О.М. Гопчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено огляд літератури стосовно проблеми бактеріального вагінозу, а також актуальних та ефективних засобів його лікування.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, кліндаміцин, клотримазол, лікування.

Не більше 3–5% нормального піхвового біоценозу складають транзиторні мікроорганізми, незважаючи на їхнє видове різноманіття (близько 20 видів). До цієї групи входять окремі представники ентеробактерій, стрептококів, коринебактерій, стафілококів, а також гарднерели, мікоплазми, бактероїди, еубактерії, фузобактерії, пептострептококи, дріжджоподібні гриби та ін. Усі ці мікроорганізми є потенційними патогенами і при зниженні захисної функції піхвового біотопу або зміні чисельності того або іншого виду мікроорганізмів можуть стати етіологічним чинником патологічних процесів [2, 5].

Ключову роль у попередженні надмірного заселення піхви умовно-патогенними мікроорганізмами відіграють лактобацили. Зниження кількості або зникнення з піхви лактобацил сприяє розвитку патологічного процесу. Інтенсивно зброджуючи глікоген піхвового епітелію з накопиченням у секреті до 2–3% молочної кислоти (рН 4,0–4,7), паличка Додерлейна створює несприятливі умови для життєдіяльності кислотоутливної мікрофлори, до якої належить більшість патогенних і умовно-патогенних видів [1, 2].

Антагоністична активність піхвових молочнокислих бактерій посилюється їхньою здатністю до синтезу перекису водню, що є токсичним для багатьох патогенних бактерій, особливо в кислому середовищі. Додатковим інгібітором транзиторних мікроорганізмів є бактерицидний компонент, що утворюється при взаємодії перекису водню з хлором, який міститься у вагінальному секреті. Крім того, здатність більшості вагінальних лактобацил синтезувати лізоцим і адгезувати на епітелії відіграє важливу роль у реалізації колонізаційної резистентності піхви [5].

Останніми роками встановлено, що до складу нормальної мікрофлори більшості здорових жінок репродуктивного віку, крім лактобацил, входять молочнокислі бактерії роду *Bifidobacterium* і еубактерії. Обов'язкова присутність цих мікроорганізмів у генітальному тракті вагітних передпологового періоду відома давно. Установлено також фізіологічне значення феномену заселення піхви породілей біфідофлорою, кількість якої закономірно зростає при наблизенні терміну розродження. Такий природний шлях формування в організмі новонародженого нормального захисного біфідного біоценозу вже з моменту проходження його через пологові шляхи матері є найбільш ефективним захистом дитини від несприятливого впливу екзомікроекологічних факторів. Виявилось, що біфідобактерії присутні у вагінальному біотопі незалежно від вагітності, проте у породілей їхня концентрація різко зростає, і не тільки в піхві, але і у всіх інших біотопах організму [6].

Вивчення складу піхвової біфідофлори встановило домінуювальне становище 4 видів: *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*,

B. adolescentis і *B. longum*. Виявлена здатність цих мікроорганізмів колонізувати піхвові епітеліоцити і пригнічувати ріст деяких видів патогенних і умовно-патогенних бактерій свідчить про важливу захисну роль біфідофлори піхвового біоценозу [4, 7].

Ще однією групою бактеріальної флори, що бере участь у підтримці колонізаційної резистентності піхви, є пропіоновокислі бактерії. Ці мікроорганізми здатні зброджувати глікоген з утворенням пропіонової і оцтової кислот, які негативно впливають на патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми. Крім того, відомі імуностимулювальні властивості пропіонобактерій.

Відомо, що нормальне функціонування піхвової мікроекосистеми тісно пов'язане зі станом місцевого імунітету й гормонопродуруючою активністю яєчників [8].

У здорових жінок репродуктивного віку естрогени, які виробляються яєчниками, сприяють активній проліферації піхвових епітеліоцитів і продукції ними глікогену, що стимулює у свою чергу інтенсивний ріст лактофлори і заселення нею піхвового біотопу. Адгезовані на епітелії лактобацили, біфідобактерії і пропіоновокислі бактерії чинять стимулювальний вплив на діяльність місцевих систем імунітету. Цьому також сприяє присутність у піхві великих концентрацій мікробних антигенів, що вивільняються в результаті руйнівного впливу лактофлори на клітини транзиторних мікроорганізмів, які постійно присутні у піхві в певних концентраціях, регульованих захисними функціями нормобіоценозу й імунітету [9].

Останнім часом, завдяки інтенсивному розвитку мікробної екології, встановлено тісний зв'язок між різноманітними біотопами людського організму, можливість обміну між ними мікрофлорою і ключову роль нормально-го біоценозу товстої кишки в ефективному функціонуванні спільної мікроекологічної системи організму як єдиного цілого. Тому виявлення порушень у складі мікрофлори у будь-якому біотопі свідчить перш за все про розвиток кишкового дисбіозу, наслідком якого є зміни у складі мікрофлори інших екосистем.

Вагінальні дисбактеріози, за даними авторів (за винятком місцевого впливу дисбіозних факторів, таких, як місцева антибіотико- і хіміотерапія, застосування внутрішньоматкових та інших контрацептивів, післяпологові ускладнення, місцева інфекція й ін.) розглядаються як наслідок дисбіотичних розладів системи травлення. Багатьма дослідженнями встановлена висока частота міграції при дисбактеріозах кишечника фекальної флори в інші органи, у тому числі і сечостатевою систему. Підтвердженням цьому є виявлення при вагінальних дисбіозах у високих концентраціях кишкових мікроорганізмів, особливо їхніх анаеробних різновидів (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella* та ін.), кількість клітин яких у 100–1000 разів перевищує норму [9].

Відомо, що при бактеріальних вагінозах різко збільшується концентрація бактеріальних клітин у піхві

(до 10^{10} – 10^{11} КУО/мл проти 10^7 – 10^9 КУО/мл у здорових жінок). При цьому на фоні значного зниження кількості лактобацил або їхньої повної елімінації різко змінюється співвідношення між анаеробними й аеробними видами в бік збільшення анаеробів. Якщо у здорових жінок це співвідношення становить 5:1–10:1, то при бактеріальному вагінозі – 100:1–1000:1.

Як зазначають автори, незважаючи на те, що якийсь час єдиним етіологічним фактором бактеріальних вагінозів вважалися *Gardnerella vaginalis* і вібриноподібні бактерії роду *Mobiluncus*, які рідко зустрічаються у великих концентраціях у здорових жінок, в останні роки встановлена участь у патогенезі даного захворювання широкого спектра інших бактерій. Більшість цих бактерій має кишкове походження і здатність стимулювати ріст гарднерел і бактерій роду *Mobiluncus*, *Atopobium*, збільшуючи їхній титр у піхвовому секреті до 10^{10} КУО/мл і більше [3, 6].

Ферменти та метаболіти, які накопичуються у величезних кількостях при розвитку багатовидової дисбіозної асоціації, пригнічують нормальну реакцію слизової оболонки на інфекцію, що пояснює відсутність при бактеріальних вагінозах запальних процесів.

Збільшення в піхві кількості умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів спричинює ризик їхньої висхідної транслокації у верхні відділи статевої системи й інші органи з розвитком у них запальних захворювань. Зокрема, внаслідок тривалих дисбіотичних порушень піхви дуже часто розвиваються інфекційні запальні захворювання органів малого таза, в тому числі цервіцит, ендометрит, міометрит, сальпінгіт, оофорит, інфекції сечовивідних шляхів. Умовно-патогенна мікрофлора піхви є етіологічним фактором післяопераційних тазових інфільтратів, дисплазії і раку шийки матки за рахунок збільшення неспорутворювальної анаеробної мікрофлори [7].

Особливої небезпеки піхвові дисбіози набувають під час вагітності. Багатьма дослідженнями встановлено прямий зв'язок вагінальних інфекцій із несприятливим кінцем вагітності. Це зумовлено тим, що багато умовно-патогенних мікроорганізмів, асоційованих з дисбіозами піхви і здатних до висхідної транслокації, синтезують у значних концентраціях цитотоксини, а також ферменти, що лізують сполучну тканину, порушуючи міцність і еластичність плодових оболонок. Окремі мікробні ферменти гідролізують цервікальний слиз і молекули секреторного імуноглобуліну А, руйнуючи в такий спосіб основні фактори захисту нижнього відділу статевої системи.

Умовно-патогенні мікроорганізми можуть проникати у навколоплідні води і розмножуватися в них, призводячи до розвитку хоріоамніоніту. Це спричинює внутрішньоутробне зараження плода і розвиток післяпологових гнійно-септичних ускладнень у новонародженого та матері [9, 10].

Крім того, багато метаболітів дисбіозної флори, зокрема фосфоліпаза А2, синтезована бактеріодами і пептострептококами, зумовлюють розвиток пологової діяльності при будь-якому терміні вагітності, спричиняючи передчасний розрив плодового міхура і передчасні пологи.

Отже, своєчасне виявлення й ефективна корекція порушень у мікроекосистемі піхви буде сприяти значному зниженню частоти гінекологічних, акушерських і перинальних патологій.

Традиційна етіотропна терапія вагінальних дисбіозів передбачає як ключове завдання ліквідацію надмірних популяцій патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому, залежно від виявленого етіологічного фактора захворювання, використовують системне або місцеве застосування антибактеріальних, антимікозних або антивірусних препаратів [11].

Як оптимізувати терапію бактеріального вагіноза?



Мал. 1. Як оптимізувати терапію бактеріального вагінозу?

Проте, лікування дисбіотичних розладів піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але і на відновлення нормального біоценозу вагінального біотопу, що дасть можливість уникнути суперінфекції і попередити рецидиви захворювань.

Бактеріальний вагіноз (анаеробний, неспецифічний кольпіт/вагініт, бактеріоз) – це одна з найбільш поширених форм вульвовагінальних захворювань, що є дисбіотичними порушеннями в піхвовому біотопі. Захворювання супроводжується різким зниженням концентрації захисної лактофлори, насамперед лактобацил і біфідобактерій, і надмірним зростанням багатокomпонентної умовно-патогенної і патогенної, в основному анаеробної, бактеріальної флори.

Основними клінічними симптомами захворювання є значні гомогенні білі з неприємним запахом; відсутність видимого запалення з боку слизової оболонки; підвищення рН піхвового секрету вище 4,5; наявність «ключових клітин» при мікроскопії піхвових виділень; позитивний аминний тест (пооява гнильного «рибного» запаху після додавання до виділень 10% розчину гідроокису калію).

У наш час захворювання в основному лікують шляхом цілеспрямованого впливу на етіологічні фактори, тобто на анаеробну флору, що розвинулася надмірно, приділяючи особливу увагу елімінації з піхвового біотопу бактерій виду *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium*, роду *Mobiluncus* in.

В останні роки при лікуванні бактеріальних вагінозів перевагу віддають застосуванню метронідазолу і кліндаміцину, що відрізняються високою ефективністю щодо анаеробної флори [12].

Системне лікування є особливо небезпечним під час вагітності через негативний вплив не тільки на організм жінки, але і плода.

Тому частіше рекомендують місцеве лікування. Виходячи з викладеного вище, лікування бактеріального вагінозу має будуватися на комплексному підході, що включає крім етіотропного лікування відновлення нормального мікробіоценозу піхви і кишечника.

Терапевтичний ефект може бути значно підвищений при включенні в комплекс лікування запропонованих нами препаратів. Зокрема, препарат для місцевого застосування Вагіклін, 1 вагінальна капсула якого містить 100 мг кліндаміцину у вигляді кліндаміцину фосфату, 100 мг кло-тримазолу.

Кліндаміцин – це лінкозамідний антибіотик, що пригнічує синтез білків бактерій, діючи на бактеріальні рибосоми. Антибіотик зв'язується переважно з рибосомальною субодиницею 50S та впливає на процес ініціації білкового ланцюга. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, *in vivo* він швидко гідролізується, перетворюючись на кліндаміцин, що проявляє антибактеріальну активність.

Кліндаміцин *in vitro* проявляє активність проти мікроорганізмів, що спричиняють бактеріальний вагіноз, включаючи *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* та анаероби (види *Peptostreptococcus* та *Bacteroides*). Усі ці мікроорганізми чутливі до дії кліндаміцину, про що свідчать значення їх МІК₉₀ (мінімальної інгібувальної концентрації, при якій пригнічується 90% штамів). Географічних або часових варіацій відзначено не було.

Кліндаміцину фосфат в організмі швидко гідролізується з утворенням кліндаміцину, який проявляє антибактеріальну активність. При інтравагінальному застосуванні у системній крові потрапляє приблизно 30% (6,5–70%) кліндаміцину, проте системної його акумуляції при тривалому застосуванні не виявлено, період системного напіввиведення при вагінальному застосуванні становить 1,5–2,6 год. При вагінальному застосуванні клотримазол абсорбується тільки мінімальна кількість (3–10% дози). Концентрація незміненої діючої речовини у плазмі крові після застосування препарату нижча за межу визначення – 10 нг/мл і не спричиняє системної дії препарату або небажані явища. Клотримазол метаболізується у печінці до інертних гідроксильних похідних за рахунок окиснення і розкладання імідазольного кільця (дезамінування, О-дезалкілування) і переважно виділяється разом із жовчю з ескрементами [13, 14].

Нашими колегами була проведена низка досліджень із застосуванням вагінальних капсул Вагіклін для терапії бактеріального вагінозу. Так, у дослідженні О.В. Грищенко та співавторів (Харків) 68 жінок було взято на лікування бактеріального вагінозу та неспецифічного вагініту. Усі жінки мали скарги на рясні виділення зі статевих шляхів, періодичний свербіж та непрямий запах виділень.

Пацієнтки основної групи отримували вагінальні капсули Вагіклін – 1 капсулу на день протягом 7 днів; пацієнтки групи порівняння отримували послідовно свічки з вмістом кліндаміцину 100 мг протягом 6 днів, а потім вагінальні таблетки клотримазол 100 мг протягом 6 днів (рекомендована доза відповідних препаратів). Усім пацієнткам до початку і після закінчення терапії проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень, бактеріологічне з проведенням уреастесту, ПЛР на наявність міко-, уреоплазми, розширене кольпоскопічне дослідження [Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 464 с.].

Результати проведеного лікування пацієнток основної групи демонстрували повну регресію симптомів після закінчення курсу терапії Вагікліном. У 5 (26%) пацієнток групи порівняння на тлі ізольованого застосування кліндаміцину відзначені скарги на посилення свербіжу, помірне печіння, що зникало при подальшому застосуванні клотримазолу і було розцінено, як посилення проявів мікозу. У цілому, клінічний ефект був досягнутий в обох групах, контрольні бактеріологічні дослідження демонстрували зниження титрів патогенної та умовно-патогенної флори, негативні результати досліджень на наявність трихомонад і мікоплазми (ПЛР). Отримані результати дозволяють оцінювати комплексну дію клінічно дослідженого препарату як високоефективну. Перевага комбінованого препарату, що містить кліндаміцин і клотримазол, дозволяє скоротити терміни проведеного лікування і підвищує комплаєнтність терапії, тобто зручність застосування і добру переносимість лікування. Спектр дії препарату охоплює клінічні штами мікроорганізмів, що спричиняють запальні захворювання у гінекологічних хворих, а також внутрішньоклітинні збудники, мікози, що дозволяє широко використовувати Вагіклін в лікуванні мікст-інфекції статевих органів. На жаль, незважаючи на

Спектр активності Вагікліну

Кліндаміцин	Клотримазол
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus spp.</i>, • <i>Streptococcus spp.</i>, • <i>Mycoplasma spp.</i> • анаеробні та мікроаерофільні грампозитивні коки 	<ul style="list-style-type: none"> • дерматофіти (<i>Epidermophyton floccosum</i>, <i>Microsporum spp.</i>, <i>Trichophyton spp.</i>) • бластомікози та плісняві гриби (<i>Candida spp.</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Torulosis spp.</i>, <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Cladosporium spp.</i>, <i>Madurella spp.</i>) • диморфічні гриби (<i>Blastomyces dermatitidis</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Hystoplasma carisulatum</i>) • актиноміцети з родини <i>Nocardia</i> • трихомонади (<i>Trichomonas vaginalis</i>)

певні переваги місцевої терапії, вона не завжди задовольняє потреби і дозволяє «перемогти» патологію. За потреби системного впливу на організм актуально використовувати комбінований антибактеріальний препарат, який містить ципрофлоксацину (еквівалентно ципрофлоксацину гідрохлориду) 500 мг та тинідазолу 600 мг (Зоксан ТЗ), який призначають по 1 таблетці 1–2 рази на добу 10–14 днів, що дозволяє досягти більш стійкого терапевтичного ефекту в лікуванні бактеріального вагінозу, ніж окреме системне введення препарату Вагіклін.

Як системне, так і інтравагінальне застосування антибактеріальних препаратів, не усуває дисбактеріозу, що є основною причиною бактеріальних вагінозів, а ще більше поглиблює дисбіотичні порушення, які важко піддаються корекції. У зв'язку із цим спостерігається висока частота рецидивів захворювання за відсутності призначення препаратів підтримки мікрофлори та протигрибкові засоби, зокрема Флюзак (флуконазолу 150 мг). Флюзак – протигрибковий засіб класу триазольних сполук, що чинить виражену протигрибкову дію, специфічно блокує синтез грибкових стеролів. Має специфічну дію на грибкові ферменти, залежні від цитохрому Р450, активний щодо різних штамів *Candida spp.* (включаючи вісцеральний кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (включаючи внутрішньочерепні інфекції), *Microsporum spp.* і *Trichophyton*. Флуконазол активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції), *Hystoplasma carisulatum*.

Фоновим та тривалим має буди застосування пробіотиків, що сприятливо можуть вплинути на стан макроорганізму як такого [16].

Застосування сучасних підходів до етіології і патогенезу порушень функцій уrogenітального тракту дозволило дійти висновку про значну роль у їхньому розвитку зміни нормального мікробного піхвового біотопу. Уже накопичено велику кількість даних, що свідчать про зв'язок із вагінальними дисбіозами різноманітних нозологічних форм, зокрема, запальних захворювань органів малого таза, інфекцій сечовивідних шляхів, дисплазій шийки матки, цервіциту, післяопераційних тазових інфільтратів, хоріоамніоніту, передчасних пологів, передчасного розриву навколоплідного міхура, післяпологового ендометриту та ін.

Використання в практиці лікаря сучасних та етіопатогенетичних заходів лікування бактеріального вагінозу дозволяє проводити своєчасну профілактику тяжких гінекологічних захворювань.

Бактериальный вагиноз – терапевтический взгляд на проблему
Е.Н. Гопчук

В статье приведен обзор литературы относительно проблемы бактериального вагиноза, а также актуальных и эффективных средств его лечения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, клиндамицин, клотримазол, лечение.

Bacterial vaginosis – therapeutic approach to the problem
E.N. Gopchuk

This article provides an overview of literature regarding the current state of the question bacterial vaginosis and actual and effective treatment measures.

Key words: bacterial vaginosis, clindamycin, clotrimazole, treatment.

Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // Вестн. Рос. Асс. акушеров-гинекологов. – 2004. – № 4. – С. 102–104.
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // Ж. микроб., эпидем. и иммун. – 2007. – № 4. – С. 63–65.
3. Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта // Журн. микробиологии. – 2001. – № 4. – С. 78–84.
4. Герасимович Г.И., Титов Л.П., Коршикова Р.Л., Сафина М.Р. Бактериальный вагиноз // Украинский медицинский часопис. – 1998. – № 3 (5). – С. 107–112.
5. Інфекції, що передаються статевим шляхом /Клінічний протокол затверджений Наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003.
6. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Вып. 2, т. XLVII. – С. 8–11.
7. Кира Е.Ф., Кочеровец В.И., Поспелова В.В., Ханина Г.И. Применение эубиотиков для лечения бактериального вагиноза // Антибиотики и химиотерапия. – 1994. – Т. 39, № 2–3. – С. 31–35.
8. Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В., Чертков К.Л. Микрофлора репродуктивного тракта женщин при внутриматочных вмешательствах // Журн. микроб., эпидем. и иммун. – 2000. – № 2. – С. 98–100.
9. Коршунов В.М., Гудиева З.А., Ефимов Б.А. и др. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста // Журн. микроб., эпидем. и иммун. – 1999. – № 4. – С. 74–78.
10. Никонов А.Н., Асцатурова О.Р. Лечение бактериального вагиноза у беременных // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С. 41–43.
11. Патент США № 5645830 А, А 61 К 35/20. – (22) 19.09.94, (40) 08.07.97. Молочнокислые бактерии семейства Lactobacillaceae, способы и составы, содержащие сухое обезжиренное молоко и эти бактерии, для профилактики мочеполовых бактериальных инфекционных болезней.
12. Подольяк Д.В., Тумасов А.П. Лечение бактериального вагиноза у беременных // Инфекционный контроль. – 2000. – № 1–2. – С. 14–15.
13. Семенова Т.Б., Воробьев А.А., Енг А. и др. Характеристика микробиоценоза больных с неспецифическими гнойно-воспалительными процессами // Тез. докл. – М., 2005. – С. 190.
14. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 20–24.
15. McGregor J.A., French J.I., Seo R. Premature of membranes and bacterial vaginosis. // Amer. J. Obstet. Gyn. – 1993. – Vol. 169. – № 2. – Pt. 2. – P. 463–466.
16. Pennenoat G, Yoly-Guillou M.L., et al. Treatment of genital infections in gynecology. Gynecolo. Obstet Fertil 2002;30;744–746.
17. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // Amer J Obstet Gynecol. 2001, 165 (4): 1210–1217.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015