

ДФУ, забезпечують специфічність, точність та відтворюваність результатів, дозволяють одночасно проводити кількісне визначення та ідентифікацію досліджуваних речовин у розробленому гелі.

**Ключові слова:** угрива хвороба, гель, фузидієва кислота, високоефективна рідинна хроматографія.

#### Резюме

**Куликов А.Ю., Байва П.П., Баранова И.И.** *Идентификация и количественное определение фузидиевой кислоты в геле для лечения угревой болезни I-II стадии.*

Разработали методики высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения фузидиевой кислоты в новом лекарственном средстве, а также ее валидацию для целей количественного определения по требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ). Установлено, что предложенные современные методики соответствовали требованиям ГФУ, обеспечивают специфичность, точность и воспроизводимость результатов, позволяющих одновременно проводить количественное определение и идентификацию исследуемых веществ в геле.

**Ключевые слова:** угревая болезнь, гель, фузидиевая кислота, высокоэффективная жидкостная хроматография.

#### Summary

**Kulikov A.Y., Bayva P.P., Baranova I.I.** *Identificaton and quantification of fuzid acid gel acne treatment stage I-II.*

A method of high performance liquid chromatography to determine the fuzid acid in the new medicines, as well as its validation for the quantitative determination of the requirements for the state pharmacopoeia of Ukraine. Found that the proposed methodology meet the requirements of state pharmacopoeia of Ukraine provide specificity, accuracy and reproducibility of results, enabling both a quantitative detection and identification of analytes in the gel.

**Key words:** acne, gel, fuzid acid, high performance liquid chromatography.

*Рецензент: д.фарм.н., проф. Л.Г. Алмакаєва*

УДК 618.3+618.5+618.7]-06-036-084:616.018.2

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АКЦЕНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

**И.В. Лахно, О.В. Неелова**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой невоспалительное заболевание, сопровождающееся интенсивным размножением анаэробных микроорганизмов с практически полным исчезновением лактобациллярного биотопа. По сути, БВ опровергает классический постулат: «один микроорганизм – одно заболевание». При этом БВ не имеет этиологически значимого возбудителя и не передается половым путем. БВ характеризуется избыточным размножением анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp. Это является следствием блока воспалительных механизмов ответа организма женщины на наличие анаэробов и манифестирует экологическую катастрофу во влагалище.

У пациенток с БВ отмечаются иммунные нарушения в виде незавершенного фагоцитоза и снижения защитных свойств вагинального секрета, расстройства эндокринной регуляции функции слизистой влагалища, что сопровождается появлением адгезивных свойств и интенсивным размножением патогенной и условно-патогенной микрофлоры [1, 4, 5, 6, 17]. Причины отсутствия воспалительной реакции организма можно представить следующим образом. Продукты метаболизма анаэробных микроорганизмов блокируют участие провоспалительных цитокинов вагинального секрета в привлечении нейтрофильных гранулоцитов в воспалительный каскад на уровне слизистой влагалища. То есть размножение анаэробов приводит к отсутствию миграции лейкоцитов в очаг микробной инвазии, незавершенному фагоцитозу и отсутствию секреторной дегрануляции нейтрофилов. В процессе последней в физиологических условиях из лейкоцитов высвобождаются катионные полипептидные факторы защиты [2, 3]. С позиций электро-химических взаимодействий патогенез БВ представляет собой преобладание анионных форм микроорганизмов при полном отсутствии положительно заряженных лактобацилл и катионных

полипептидов. Поэтому положительный заряд мембраны палочек Додерлейна играет роль хемоаттрактанта для лейкоцитов [4]. 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 иммунитета [8, 14, 19].

Наличие БВ у женщины является благоприятным фоном для хронической рецидивирующей кандидозной инфекции. В последние годы отмечено появление инвазивных свойств дрожжевых грибов благодаря доказанной протеазной активности [5, 7]. Это обусловлено наличием пониженного защитного потенциала в виде отсутствия или снижения фагоцитарной 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 [10, 12]. Становится очевидным, что элиминация кандидов возможна лишь после устранения патогенной прежде всего анаэробной флоры, характерной для БВ.

На фоне БВ значительно возрастает риск воспалительных заболеваний малого таза, инфекционных послеабортных и постгистерэктомиических осложнений [13]. 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%, что может быть следствием иммунодефицита [11, 17]. БВ является облигатным спутником экзосомальной формы HPV инфекции в виде остроконечных кондилом. 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 микробиологии 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 мо-

лочную кислоту, которая 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, названному *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 % KOH (появление запаха «гнилой рыбы» при добавлении щелочи к вагинальному секрету) и выявление ключевых клеток во влажных и окрашенных по Грамму мазках.

В последние годы появились сообщения о неоспоримой роли *Atopobium vaginae* в развитии БВ. Род *Atopobium* был описан Collins M. D. и Wallbanks S. В 1992 году. При этом этот возбудитель в отличие от *Gardnerella vaginalis* практически не встречается у женщин без признаков БВ. Можно полагать, что наличие *Atopobium vaginae* является абсолютным диагностическим критерием БВ [9]. При банальной микроскопии вагинального содержимого нормальное количество лейкоцитов позволяет отличить БВ от бактериального кольпита и специфических инфекций.

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. Слученные 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 цервикаль-

ного секрета. У пациенток с БВ значительно уменьшено содержание оксида азота, дефензинов, 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 секреторируется противовоспалительный цитокин – РАИЛ-1. Повышенные концентрации этого 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 размножением лактофлоры [18]. В свою очередь, лактобациллы не влияют на секрецию провоспалительных цитокинов и стимулируют апоптоз, что может быть обусловлено подавлением лактобактериями активации нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B [2, 3]. Этот механизм поддерживает нормоценоз слизистой оболочки влагалища.

БВ является причиной патологического течения беременности. Известно, что у пациенток с БВ повышен уровень провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) как в сыворотке крови, так и вагинальном секрете [14, 18]. Доказано, что у данного контингента беременных первично нарушается формирование маточно-плацентарных сосудов. Это связано с ухудшением инвазии вневорсинчато-

го трофобласта в спиральные сосуды матки [12, 13]. При этом повышенный уровень провоспалительных цитокинов обладает блокирующим влиянием в отношении ангиопоэтинов и прочих факторов роста [14]. Изначально высокий уровень цитокинов первого звена во время беременности может провоцировать гиперергический вариант синдрома системного воспалительного ответа и приводить 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, 15, 16]. Особую роль в патогенезе преэклампсии играют повышенные агрегационные свойства тромбоцитов. 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. При отсутствии гиперагрегации тромбоцитов в конце I триместра беременности наиболее вероятным сценарием осложнений являются преждевременные роды.

Существующие стратегии лечения пациенток с БВ предусматривают местное или системное использование препаратов клиндамицина и метронидазола, а также возможное назначение пробиотиков. Последние дают возможность быстро восстанавливать вагинальный лактобациллярный биотоп, модулировать иммунный ответ организма и всасываемость нутрициентов, влияя на резидентные штаммы кишечного биотопа. В настоящий момент предпочтение отдают препаратам для перорального приема, содержащим миллиарды лактобацилл [4, 12].

Не вызывает сомнения необходимость санации пациенток в комплексе преконцепционной подготовки и лечения беременных с БВ, что снижает частоту осложненного течения беременности и пуэрперия [5, 8, 11, 12, 16, 17]. Наибольшей популярностью, основанной на обширной доказательной базе, обладают препараты метронидазола и клиндамицина для системного и локального использования. Накопленный опыт применения пероральных препаратов метронидазола, осуществляющих saniрующий эффект за счет разобщения синергичной взаимосвязи между анаэробами и гарднереллами, не выявил преимуществ перед использованием влагалищных



форм препаратов, непосредственно воздействующих на гарднереллы [14]. Помимо этого *Mobiluncus* не чувствителен к метронидазолу. Метронидазол также неэффективен в отношении *Atorobium vaginae*. Поэтому при его использовании для лечения бактериального вагиноза не удается достичь элиминации *Atorobium vaginae*, что обуславливает появление рецидивов заболевания в 40-70% случаев. *Atorobium vaginae* является основной причиной неудач в лечении пациенток с БВ [7, 9].

Необходимым требованием к действующему веществу является отсутствие токсического влияния на лактобациллы, что не свойственно метронидазолу. 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 [12]. Всех указанных недостатков лишен клиндамицин. 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 [8, 11, 14, 18]. Поэтому необходимо проводить скрининг на БВ и лечение клиндамицином как в случае наличия клинических симптомов, так и при латентном течении [8, 14]. Предпочтение, особенно в ранние сроки гестации, следует отдавать формам клиндамицина для интравагинального использования вследствие отсутствия побочных эффектов [8]. 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 [14]. Клиндамицин, как и любой высокоэффективный антибиотик, может имитировать 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 [12]. 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 [10]. В любом случае клотримазол необходим для профилактики роста грибов *Candida*. Рекомендованный курс лечения составляет 7 дней и подразумевает ежедневное интравагинальное введение капсулы с клиндамицином и клотримазолом.

Необходимо отметить появление острых воспалительных явлений на 3-4 сутки использования комбинированных свечей с клиндамицином и клотримазолом. Это демонстрирует переход к естественному течению воспалительного процесса по мере элиминации анаэробной инфекции и является залогом полного завершения воспалительного процесса на уровне слизистой влагалища. Полная редукция клинической симптоматики характеризует максимальную эффективность терапии [17].

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. Роль нейтрофилов в формировании микробиоценоза слизистых оболочек / Ю.С. Андреева, И.И. Долгушин // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 20-22.
2. Будихина А.С. а-дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 317-320.
3. Долгушин И.И. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина. – М.: РАМН, 2009. – 208 с.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб.: Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
5. Струк В.Ф. Вплив бактеріального вагінозу на невиношування вагітності та інфікування плода і новонародженого: автореф. дис. на здобуття

наук. ступеня к.мед.н.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / В.Ф. Струк. - Львів, 2003. - 20 с.

6. Черешнев В.А. Системное воспаление как типовой патологический феномен – миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Вестник РАН. –2004. – № 3. – С. 18-23.

7. Akinbiyi A.A. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study / A.A. Akinbiyi, R. Watson, P. Feyi-Waboso // Arch. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 278, № 5. – P. 463-466.

8. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections / J.A. Svare, H. Schmidt, B.B. Hansen, G. Lose // BJOG. – 2006. – Vol. 113, № 12. – P. 1419-1425.

9. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. / M.R. Jovita, M.D. Collins, B. Sjoden, E. Faisen // International Journal of Systematic Bacteriology. – 1999. – Vol. 49. – P. 1573-1576.

10. Czeizel A.E. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy / A.E. Czeizel, B. Fladung, P. Vargha // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2004. – Vol. 370, № 4. – P. 227-237.

11. 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 / A. Ugwumadu, I. Manyonda, F. Reid, P. Hay // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 983-988.

12. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard, G. Donders, D. White [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 421-429.

13. Herrera J.A. Is infection a major risk factor for preeclampsia? / J.A. Herrera, G. Chaudhuri, P. Lopez-Jaramillo // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57, № 3. – P. 393-397.

14. McDonald H.M. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (review) / H.M. McDonald, P. Brocklehurst, A. Gordon // The Cochrane Library, John Wiley & Sons, Ltd, 2007. – Issue 4. – 64 p.

15. Redman C.W. The pathogenesis of preeclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – Vol. 29, № 7-8. – P. 518-522.

16. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia / P. Lopez-Jaramillo, J.A. Herrera, M. Arenas-Mantilla [et al.] // Am. J. Ther. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 373-376.

17. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy / C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi, C.K. Fairley [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2006. – Vol. 194, № 6. – P. 828-836.

18. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy / R.F. Lamont, B.M. Jones, D. Mandal [et al.] // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 11. – P. 181-189.

#### Резюме

**Лакно І.В., Нейолова О.В.** *Методологічні акценти в лікуванні бактеріального вагінозу.*

Проведено огляд існуючих уявлень і даних доказової медицини щодо бактеріального вагінозу, його негативного впливу на репродуктивне здоров'я жінки, методів санації піхви у даної категорії пацієнток. Зазначено, що особливу увагу для профілактики рецидивів бактеріального вагінозу слід приділяти впливу на *Atopobium vaginae*. Зроблено висновок про доцільність застосування комбінованих вагінальних капсул з кліндамицином і клотримазолом в лікуванні жінок з бактеріальним вагінозом.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, лікування, комбіновані капсули з кліндамицином і клотримазолом.

#### Резюме

**Лакно І.В., Неелова О.В.** *Методологические акценты в лечении бактериального вагиноза.*

Проведен обзор существующих представлений и данных доказательной медицины о бактериальном вагинозе, его негативном влиянии на репродуктивное здоровье женщины методами санации влагалища у данной категории пациенток. Указано, что особое внимание для профилактики рецидивов бактериального вагиноза следует уделять воздействию на *Atopobium vaginae*. Сделан вывод о целесообразности применения комбинированных вагинальных капсул с кліндамицином и клотримазолом в лечении женщин с бактериальным вагинозом.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, лечение, комбинированные капсулы с кліндамицином и клотримазолом.

#### Summary

**Lachno I.V., Neelova O.V.** *The emphasis in the treatment of bacterial vaginosis.*

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 indicated that special attention to prevent a recurrence of bacterial vaginosis should be given to the eradication of *Atopobium vaginae*. 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.

**Key words:** bacterial vaginosis, treatment, combined capsules with clindamycin and clotrimazole.

*Рецензент: д.мед.н., проф. О.В. Грищенко*