

Atopobium vaginae: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются одной из важнейших проблем современной гинекологии. Высокая распространенность в популяции инфекций, передающихся половым путем, низкая иммунная защита организма, раннее начало половой жизни, высокая резистентность проблемных микроорганизмов, низкая осведомленность женщин и мужчин в вопросах барьерной контрацепции и отсутствие существенного прогресса в сфере разработки новейших антибактериальных средств – все эти факторы значительно усугубляют проблему ВЗОМТ. Одной из широко распространенных гинекологических патологий, в последние годы вызывающей все больший научный и клинический интерес именно в качестве фактора, способствующего развитию ВЗОМТ и возникновению ряда самых серьезных осложнений беременности (в частности, невынашивания беременности и преждевременных родов), является бактериальный вагиноз (БВ). Ключевой клинической характеристикой БВ сегодня считается ярко выраженный дисбиоз влагалища, выражающийся в резком снижении или даже полном отсутствии в составе влагалищной микрофлоры лактобацилл, которые вытесняются полимикробными ассоциациями анаэробов. На сегодняшний день рассмотрению этиопатогенеза и оптимальных стратегий эффективного лечения БВ посвящено значительное количество микробиологических и клинических исследований, а также научно-практических симпозиумов. Одним из таких мероприятий стал сателлитный симпозиум «*Atopobium vaginae*: новый микроб и новые возможности терапии бактериального вагиноза с позиции доказательной медицины», который состоялся в г. Киеве 24 сентября в рамках Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» и закономерно вызвал значительный интерес практикующих гинекологов.



Работу симпозиума открыла ведущий отечественный эксперт в области гинекологии, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», заведующая отделением эндокринной гинекологии, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна

Татарчук. Ее доклад был посвящен проблемным аспектам лечения БВ, а именно резистентности микроорганизмов к традиционной противомикробной терапии вследствие образования биопленок.

— Когда в рамках проводимой нами научно-исследовательской работы мы стали искать глубинные причины целого ряда предопухолевых заболеваний и гормональных нарушений, то оказалось, что причиной таких предопухолевых процессов в женских половых органах, как миома матки, эндометриоз и гиперплазия, является длительно существующий воспалительный процесс. На сегодняшний день трудно сказать, что первично: воспалительный процесс, длительное течение которого приводит к предопухолевой/опухолевой трансформации и гормональным нарушениям, или же нарушения гормонального гомеостаза и иммунного статуса в комплексе способствуют развитию дисбиотических нарушений и поддержанию воспаления.

Рассматривая проблему ВЗОМТ, следует подчеркнуть, что гормональная регуляция репродуктивной системы женщины окончательно созревает в среднем только к 18-22 годам. К этому возрасту формируется сбалансированное количество овуляторных циклов, достаточный уровень прогестерона, адекватный местный иммунитет, и в это же время заканчивается эпителизация шейки матки. Поэтому, если половая жизнь начинается в возрасте старше 18 лет, то адекватный местный иммунитет обеспечивает защиту от вероятной инфекции. Если же девушка начинает половую жизнь раньше, то существует риск беспрепятственной колонизации влагалища разнообразной бактериальной флорой, и, как следствие, риск развития дисбиотических нарушений и воспалительных процессов с возможностью их перехода в хроническую форму, которая очень сложно поддается лечению. Такая чрезвычайно распространенная клиническая проблема, как БВ, с одной стороны, существенно нарушает качество жизни женщины, а с другой – способствует формированию целого ряда воспалительных заболеваний женских половых органов (эндометрита и миометрия, маточных труб, яичников, тазовой брюшины, тазовой клетчатки). Так, в последнее время в гинекологической практике особенно остро встает проблема эндометрита. Если еще 15-20 лет тому назад мы говорили об эндометрите только как о вторичном заболевании, которое формируется после родов или после аборта, то на сегодняшний день мы сталкиваемся с развитием первично-хронического эндометрита, который представляет собой колоссальную проблему в репродуктологии и в лечении гиперпластических процессов эндометрия. В соответствии с современными представлениями

хронический воспалительный процесс можно рассматривать как полисистемное заболевание с вовлечением эндокринной, иммунной, симпатоадреналовой систем. Кроме того, хронические воспалительные заболевания гениталий способствуют разрыхлению соединительной ткани матки, нарушению микроциркуляции с развитием гипоксии, а также усиливают продукцию коллагеновых волокон и фиброз. К остальным проявлениям воспалительного процесса можно отнести стимуляцию синтеза факторов роста, в частности ИПФР I, ТФР, а также изменение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (D. Dixon, 2000; A. Arici, S. Sozen, 2003; L. Yu et al., 2008; Oluwatosiin Jaiyeoba and David E. Soper, 2011).

Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, MMWR, 2011) любые ВЗОМТ чреваты серьезными осложнениями. Наряду с частыми случаями развития эндометриоза и хронического болевого синдрома наиболее тяжелыми осложнениями все же являются бесплодие и вторичный поликистоз яичников. Так, после одного острого эпизода ВЗОМТ бесплодие наблюдается примерно в 10% случаев, а повторные эпизоды ВЗОМТ ассоциируются с 4-6-кратным повышением риска необратимого повреждения маточных труб.

Этиологическая структура ВЗОМТ весьма разнообразна и представлена множеством распространенных возбудителей (*N. gonorrhoeae* – 40-50%, *C. trachomatis* – 30%, *E. coli* и другие грамотрицательные бактерии – до 15%, микоплазмы и уреаплазмы – 12-20%, герпесвирусные и аденовирусные инфекции – до 10%), однако особое внимание на сегодняшний день уделяется роли анаэробной микрофлоры (*G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*). БВ, в этиологии которого основная роль как раз и принадлежит указанным анаэробам, выявляется в 20% случаев всех ВЗОМТ, то есть у каждой 5 женщины (CDC, 2011). При этом именно БВ, наряду с вульвовагинальным кандидозом или трихомониазом, является основополагающим фактором в развитии хронического воспалительного процесса.

Масштабы распространенности БВ ужасают: данная патология встречается у 10-30% беременных женщин, у 24-40% женщин с заболеваниями, передающимися половым путем, у 35% пациенток с ВЗОМТ и у 95%

Стадии развития биопленок: I. Первоначальное закрепление на поверхности ткани. II. Фиксация. III. Созревание. IV. Образование взрослой биопленки в белково-полисахаридном каркасе. V. Выброс бактерий-спор и образование новых колоний биопленок. Фото биопленок на примере *P. aeruginosa*.

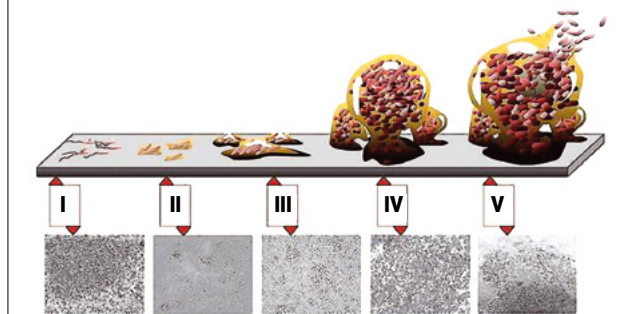


Рис. 1. Стадии развития биопленок

женщин с жалобами на обильные влагалищные выделения (А.Л. Тихомиров и соавт., 2003; E. De Backer et al., 2010; К.В. Воронин и соавт., 2012). Тем не менее истинная распространенность БВ доподлинно неизвестна, так как у очень многих женщин он протекает бессимптомно.

Существует множество исследований, указывающих на высокий риск развития осложнений БВ. К ним относятся такие патологические состояния, как дисплазия шейки матки, эндометрит, сальпингоофорит (А.С. Анкирская и соавт., 1995; Е.Л. Серебрянник и соавт., 2002; D.A. Eschenbach, 1993; Romero et al., 1989). К возможным акушерским осложнениям БВ также относятся преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды и угроза прерывания беременности (E. Baloglu et al., 2003; К.В. Воронин и соавт., 2012; J. Thulkar et al., 2012). Поэтому основной задачей врача акушера-гинеколога должно стать максимальное информирование пациенток о существующих рисках и способах лечения БВ и профилактики его рецидивов. Прежде всего стоит уделить много внимания предконцепционному воспитанию населения, чтобы женское население понимало важность обследования на БВ еще на этапе планирования беременности, тем самым уменьшая риск развития осложнений и нежелательных исходов беременности.

На сегодняшний день по-прежнему актуальным остается вопрос эффективной терапии и предотвращения рецидивов БВ. В 30% случаев рецидивы БВ развиваются через 3 мес после окончания терапии, в 70% случаев – через 6 мес после окончания терапии, что закономерно наводит на мысль о недостаточной эффективности традиционной терапии. Однако стоит понимать, что неудачи, связанные с лечением БВ, в первую очередь, обусловлены полимикробными ассоциациями (наличие более чем 1 возбудителя), а также сформировавшейся резистентностью патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к общепринятым препаратам: *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae* – к метронидазолу, *M. genitalium*, *Leptotrichia spp.* – к метронидазолу и клиндамицину (C.S. Bradshaw et al., 2006; E. De Backer et al., 2010). Известно, что масштабы распространения резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам продолжают стремительно расти, а скорость разработки новых антибактериальных средств, к сожалению, совершенно не выдерживает заданный микроорганизмами темп. Итак, какова же причина стойкой резистентности бактериальных возбудителей и их ассоциаций к существующим противомикробным средствам и склонности вызываемых ими заболеваний к частым рецидивам? Ответ на этот вопрос заключается в формировании так называемых биопленок. Большинство бактерий и грибов в организме человека при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками – биопленками. Биопленка состоит из слоя слизи, в которую имплантированы многочисленные микробиоты индигенных микроорганизмов и широкий спектр разнообразных продуктов обмена макроорганизма и его микрофлоры, ферменты, иммуноглобулины, иммунные клетки и др. Немаловажным является тот факт, что микроорганизмы в биопленках выживают при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4-8 раз выше, чем выдерживают отдельные бактерии вне биопленок, а концентрации антибиотиков – в 500-1000 раз превышающие минимальные подавляющие концентрации для чистых культур вне биопленок. Механизм формирования биопленок – это идеальный способ для микроорганизмов выжить в агрессивной среде и тем самым способствовать затяжному течению инфекционно-воспалительного процесса со склонностью к хронизации, увеличивать вероятность диссеминации возбудителей, а также приводить к неэффективности традиционной антимикробной терапии (рис. 1).

По оценке Национального института здоровья США, около 90% всех человеческих инфекций протекают в форме биопленочной инфекции. По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), биопленки имеют место в 65% случаев инфекций, требующих госпитализации. С учетом вышеизложенных фактов в бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антимикробные препараты не только по эффективности их действия на изолированные культуры микроорганизмов, но и на группы возбудителей, находящиеся в составе биопленок.

Что же касается БВ, то биопленки имеют решающее значение в его патогенезе и частых рецидивах и обнаруживаются у 90-99% пациенток с этой патологией. Согласно данным исследования А. Swidsinski и соавт. (2005) биопленки при БВ содержат, как правило, 3 группы микроорганизмов: *G. vaginalis* (60-90% массы биопленки), *Atopobium vaginae* (1-40% массы биопленки) и иногда небольшое количество лактобацилл

Продолжение на стр. 4

Atopobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза

Продолжение. Начало на стр. 3

(1-5%). Согласно современным представлениям лечение БВ должно быть направлено не только на устранение *G. vaginalis*, а в первую очередь, на устранение такого ключевого возбудителя, как *Atopobium vaginae*. Его эрадикация рассматривается сегодня как эффективный способ профилактики рецидивов и осложнений, в том числе осложнений при беременности. Акушеры-гинекологи должны идти в ногу со временем, и если микробы научились создавать биопленки, значит, пришло время научиться эффективно бороться с этим.

Тему роли в этиопатогенезе БВ проблемных возбудителей, а также выбора наиболее эффективных средств антибактериальной терапии и коррекции дисбиотических нарушений продолжил гость из Швейцарии, доктор медицинских наук Валдас Празиускас, выступивший с докладом под названием «Atopobium vaginae: без должного внимания. Незвестный и недооцененный».

— На сегодняшний день в профилактике и лечении БВ существует три основные проблемы:

- отсутствие так называемого «золотого стандарта» в лечении данной группы заболеваний;
- поиск наиболее оптимальной схемы лечения, направленной на предотвращение развития рецидивов;
- поиск такой схемы лечения, которая позволит избежать осложнений во время беременности.

Хотелось бы напомнить, что вагинальный микробиом находится в очень динамичном состоянии: численность и типы представленных в нем микроорганизмов постоянно меняются. Вагинальный микробиом составляет огромное количество микроорганизмов, но доминирующую позицию в нем у здоровых женщин занимают лактобациллы. Однако при БВ происходят кардинальные изменения в составе влагалищной микрофлоры, вследствие чего в ней начинают преобладать анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*). Немаловажно, что именно сдвиг бактериальной микрофлоры в сторону анаэробов рассматривается в качестве единственной характерной черты БВ.

Для диагностики БВ обычно используют четыре скрининговых диагностических теста (так называемые «Критерии Амсея», диагностически значимым считается наличие трех положительных признаков):

- патологический характер вагинальных выделений;
- pH вагинального отделяемого выше 4,5;
- положительный аминный тест (наличие запаха);
- выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании.

Некоторые из микроорганизмов, играющих этиологическую роль при БВ, обуславливают появление лишь одного из критериев Амсея (*M. hominis*), другие — 3 и более критериев, являясь при этом диагностически значимыми (*G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*). Тем не менее не существует заведомо «универсальных» бактерий, которые присутствуют во всех случаях БВ (рис. 2).

Atopobium vaginae — это относительно новый вид анаэробных бактерий семейства *Coriobacteriaceae*, выделенный и описанный шведскими учеными под руководством Rodriguez Jovita в 1999 году. *Atopobium vaginae* является высокоспецифичным маркером БВ и выделяется по различным данным у 96-99% женщин с БВ, в то время как *G. vaginalis* только у 78% женщин. Согласно данным исследования Lamont и соавт. (2011) *Atopobium vaginae* не только является основным компонентом биопленок наряду с *G. vaginalis*, выделяемыми при БВ, но и способствует бессимптомному течению БВ, развитию рецидивов и осложнений БВ, в том числе и во время беременности.

Существует множество исследований, в которых подтверждается основная роль *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* в течении БВ, равно как и преобладание лактобацилл (*Lactobacillus spp.*) в вагинальной микрофлоре у здоровых женщин (Burton et al., 2004; Srinivasan et al., 2012; Wang et al., 2014). Как сообщают Swidsinski и соавт. (2005), а также Hardy и соавт. (2015), *Atopobium vaginae* практически всегда обнаруживается с *G. vaginalis* в составе биопленок при БВ и способствует развитию рецидивов. Наличие биопленок и вследствие этого повышенная антибиотикорезистентность являются одной из наиболее вероятных причин развития рецидивов БВ (Mendling, 2009; Swidsinski et al., 2010).

Кроме того, есть ряд исследований, подтверждающих теорию о том, что колонизация амниотического мешка *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* посредством прямого воздействия на иммунный ответ в 40-50% случаев приводит к преждевременным родам и другим осложнениям беременности (Goldberg et al., 2000; Menard et al., 2010; Witkin et al., 2015).

Исходя из этих данных, нашей основной задачей при лечении БВ является назначение этиотропной антибактериальной терапии. Как уже отмечалось, при БВ на смену здоровой микрофлоре, представленной лактобациллами, приходят патологические микроорганизмы (*Atopobium vaginae*, *G. vaginalis*), способствующие повреждению эпителия и формирующие биопленки, и наиболее очевидным решением данной клинической проблемы является назначение традиционной антимикробной терапии. При этом препаратами выбора могут стать как средства классической противомикробной терапии (метронидазол, клиндамицин), так и новые местные противомикробные препараты широкого спектра действия (например, деквалиния хлорид). Но лишь одна из выбранных тактик далеко не всегда оказывается достаточно эффективной, особенно когда речь идет о превентивной и восстановительной терапии. Даже если антибиотикотерапия прошла успешно, микрофлора все еще пребывает в состоянии дисбаланса, когда количество лактобацилл находится на недостаточном уровне для полноценной физиологической защиты влагалища, что указывает на необходимость проведения восстановительной терапии. В таком случае настоятельно рекомендуется назначение препаратов, состоящих только из культур лактобацилл или их комбинации с эстрогенами, для восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Какие же современные схемы антибактериальной терапии наиболее широко используются сегодня? Для проведения антимикробной терапии в нашем арсенале присутствуют как средства широкого спектра действия (клиндамицин), эффективные при БВ, микстинфекциях и вагинальных кандидозах, так и антибактериальные, противопротозойные и противогрибковые препараты узконаправленного действия (метронидазол, нистатин, циклопирокс, азолы и др.), применяемые только в случае подтверждения конкретного вида инфекции. Но особыми преимуществами в лечении БВ обладает местная терапия препаратами деквалиния хлорида (Флуомизин), который за счет своего широкого спектра активности против множества грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших проявляет наибольшую эффективность при всех вышеописанных видах инфекционных вагинитов. Высококачественный препарат деквалиния хлорида Флуомизин выпускается в Швейцарии и широко применяется в развитых странах мира. Эффективность препарата Флуомизин основана на двух механизмах воздействия на патогенные микроорганизмы: непосредственное воздействие на клеточные мембраны, сопровождающееся усилением их проницаемости, и уменьшение ферментативной активности микроорганизмов путем денатурации белков с прекращением синтеза аминокислот. Таким образом, применение деквалиния хлорида (Флуомизин) позволяет полностью элиминировать возбудителя. При этом деквалиния хлорид (Флуомизин) достигает высоких локальных концентраций во влагалище

и практически не абсорбируется в системный кровоток, поэтому он может назначаться женщинам в период беременности и кормления грудью. Кроме того, многостороннее воздействие деквалиния хлорида (Флуомизин) на патогенные микроорганизмы позволяет минимизировать риск развития резистентности (Hugo & Frier, 1969; D'Auria et al., 1989).

В исследовании по оценке минимальной ингибирующей концентрации противомикробных средств трех групп (метронидазол, клиндамицин, деквалиния хлорид) в отношении *Atopobium vaginae in vitro*, проведенном Lopes dos Santos Santiago и соавт. в 2012 году, было отмечено, что изучаемые в исследовании изоляты *Atopobium vaginae* показали устойчивость к терапии метронидазолом. На основании результатов данного исследования авторы пришли к выводу, что *Atopobium vaginae* высокочувствителен к деквалиния хлориду (Флуомизин). Поэтому деквалиния хлорид (Флуомизин) по праву может считаться одним из наиболее эффективных средств в лечении БВ.

Учитывая, что вышеприведенные данные получены в ходе исследований *in vitro*, для полной оценки эффективности препарата Флуомизин следует также рассмотреть данные клинических исследований *in vivo*. В исследовании Weissenbacher и соавт., проведенном в 2012 г., было доказано, что эффективность комплексной терапии бактериального вагиноза с применением препарата деквалиния хлорида (Флуомизин) не уступает, а по ряду параметров даже превосходит таковую у терапии с применением клиндамицина в форме крема.

Определив наиболее оптимальную схему антимикробной терапии, всегда следует помнить о насущной необходимости в назначении последующей восстановительной терапии, направленной на коррекцию дисбиоза влагалища. По данным исследования *in vitro*, проведенного канадскими учеными в 2011 г. под руководством профессора McMillan, культуры лактобацилл, преобладающие в вагинальной микрофлоре здоровых пациенток, способны разрушать биопленки, образованные *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* с последующей элиминацией возбудителей, что в очередной раз доказывает необходимость нормализации вагинальной микрофлоры. Таким образом, проведение восстановительной терапии играет важную роль в лечении бактериальных инфекций влагалища, в частности БВ. В этом случае мы рекомендуем применение препарата Гинофлор в форме вагинальных таблеток, который включает два основных компонента, определяющих эффективность восстановительной терапии (жизнеспособные бактерии *L. acidophilus*, эстриол в низкой дозе — 0,03 мг). При введении таблеток Гинофлор во влагалище эстриол стимулирует пролиферацию эпителия слизистой оболочки с накоплением гликогена, который метаболизируется лактобациллами в лактат, что, в свою очередь, способствует нормализации уровня pH. В дальнейшем присутствующие в составе препарата лактобациллы прикрепляются к эпителию, блокируя какой-либо путь адгезии для патогенных микроорганизмов (конкурентное исключение), и продуцируют перекись водорода, обеспечивающую элиминацию патогенной микрофлоры.

В 2005 году группа ученых под руководством Ozkına в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *in vivo* продемонстрировали, что применение препарата Гинофлор снижает частоту рецидивов вагинитов любой этиологии, в очередной раз доказав важность восстановительной терапии. Следует понимать, что лактобациллы не способны повышать эффективность первоначальной терапии БВ, однако повторные курсы лечения с применением препаратов, содержащих культуры лактобацилл, таких как Гинофлор, способствуют снижению риска развития рецидивов (Larsson et al., 2008).

Таким образом, при лечении БВ следует помнить, что вагинальный микробиом человека находится в очень динамичном состоянии, и в норме вагинальная микрофлора представлена преимущественно культурами лактобацилл. Наиболее распространенным и проблемным возбудителем БВ в настоящее время считается *Atopobium vaginae* — относительно новый вид анаэробных бактерий, участвующий в образовании биопленок, способствующий развитию рецидивов и являющийся частой причиной осложнений беременности. Одной из самых эффективных схем антибактериальной терапии заболеваний, сопровождающихся преобладанием во влагалищной микрофлоре *Atopobium vaginae* (в первую очередь БВ), является применение препарата Флуомизин (деквалиния хлорид), проявляющего доказанную активность в отношении данного возбудителя даже в составе биопленок. Определяя наиболее оптимальную схему восстановительной терапии, стоит остановить свой выбор на препарате Гинофлор, применение которого позволяет значительно снизить риск развития рецидивов БВ.

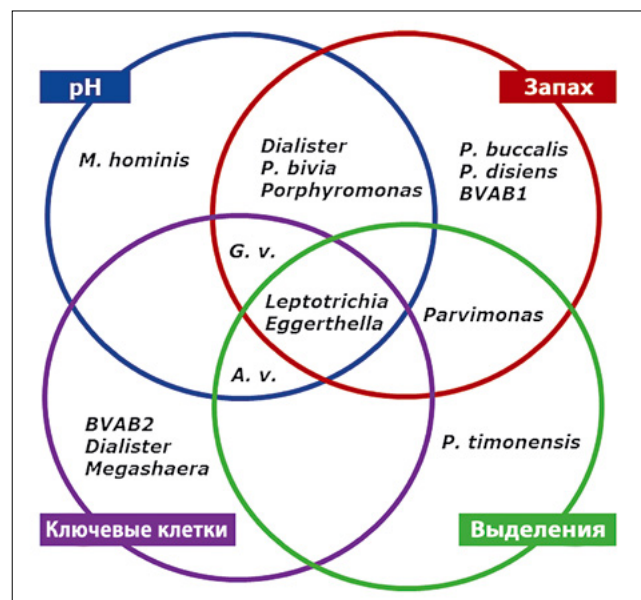


Рис. 2. Соответствие микроорганизмов диагностическим критериям Амсея

Подготовил **Антон Вовчек**

