

Бактериальный вагиноз: современный подход к этиологии и лечению

Генитальная инфекция (ГИ) – одна из важных медицинских проблем, актуальность которой обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением инфекционного процесса и его недостаточно эффективной терапией. ГИ как главная причина развития хронических воспалительных заболеваний органов малого таза является основной причиной бесплодия.

До недавнего времени под термином «генитальная инфекция» понимали преимущественно инфекционно-воспалительную реакцию женских половых органов, вызванную специфическими патогенными возбудителями, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*. Считалось, что особенность этих патогенов, а также несовершенство проводимых лечебных мероприятий приводят к хронизации процесса, что становится причиной бесплодия.

Однако вскоре стало очевидно, что специфические возбудители в развитии хронических воспалительных заболеваний женских половых органов являются лишь пусковым моментом. В большей степени воспалительный процесс связан с условно-патогенной микрофлорой, негативная роль которой резко возросла после применения антибактериальных препаратов.

Сложившаяся ситуация дала толчок активному поиску и применению новых антибактериальных препаратов широкого спектра действия, направленных на борьбу с неспецифической микрофлорой гениталий.

Ошибочность такой тактики на сегодня подтверждается высокой частотой рецидивов воспалительных заболеваний женских половых органов, достигающей 40-70%.

В то же время наряду с ростом числа воспалительных заболеваний женских половых органов, инициированных специфическими возбудителями, частой причиной воспалительных процессов является условно-патогенная микрофлора у женщин, не имеющих в анамнезе венерических заболеваний.

По данным многих источников, наиболее часто среди заболеваний женской половой сферы встречается бактериальный вагинит неспецифической этиологии (более 80%). Учитывая определенную условность критериев диагностики (вагинит от дисбиоза отличается лишь количеством полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения), в литературе как наиболее частая инфекционная патология нижнего отдела женских половых органов указывается бактериальный вагиноз (БВ).

Следует отметить, что на сегодня более пристальное внимание уделяется нижнему отделу репродуктивного тракта, поскольку бактериальный вагинит и БВ хотя и не представляют прямой угрозы женскому организму, однако способствуют накоплению в нижних отделах полового тракта высоких концентраций условно-патогенных микроорганизмов, которые являются причиной развития гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза и потенциальной причиной акушерских осложнений.

Повышенный интерес к воспалительным заболеваниям нижнего отдела репродуктивного тракта определил направления научных исследований в гинекологии, главным из которых было изучение биотопа влагалища.

При исследовании влагалищного биотопа было установлено наличие индигенной микрофлоры, позволяющей определенным микроорганизмам активно развиваться во влагалищной среде и, адгезируясь на эпителии влагалища, образовывать с ними прочные симбиотические связи, успешно конкурируя с факультативной и транзитной условно-патогенной микрофлорой.

Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus*.

Лактобациллы способны адгезироваться на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет.

Не менее важным на сегодня является открытие формы сосуществования микроорганизмов в виде биопленки – совокупности микроорганизмов, в которой бактерии взаимодействуют друг с другом и с поверхностью субстрата.

Клетки, находящиеся в виде биопленки, окружают себя так называемой матрицей внеклеточных полимерных веществ ДНК, белков, полисахаридов. Такая форма существования обеспечивает входящим в биопленку бактериям значительное увеличение выживаемости в присутствии агрессивных веществ и антимикробных препаратов, что необходимо учитывать при определении тактики ведения и лечения больных (рис. 1).

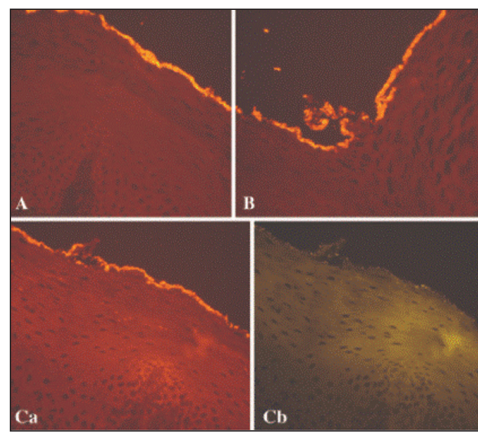


Рис. 1. Данные изображения, полученные при микроскопии
(А, В, С), отображают неповрежденную биопленку, состоящую из *Gardnerella vaginalis*, которая полностью покрывает эпителий влагалища. Нижний ряд изображений демонстрирует те же микроскопические поля (Са) в темно-красной флуоресценции и (Сб) в оранжевой флуоресценции. *Lactobacillus*, обвивающие в биопленке *G. vaginalis*, составляют всего 5% популяции бактерий. Swidsinki и соавт., 2005 [7].

По оценке Национального института здоровья (США), в настоящее время около 90% всех человеческих инфекций проходят в форме биопленочной инфекции, а по оценке Центров по профилактике и контролю заболеваний (CDC), биопленки представлены в 65% случаев инфекций, требующих госпитализации.

При БВ биопленки характеризуются высокой степенью организации и плотным прикреплением к поверхности эпителии влагалища. Пребывая в таких сообществах, микроорганизмы (в частности, *Gardnerella vaginalis*) переносят пятикратное превышение концентрации перекиси водорода и четырех-восьмикратное увеличение концентрации молочной кислоты по сравнению с находением вне биопленки, что способствует выживанию *G. vaginalis* в присутствии лактобацилл.

Биопленка, образованная штаммами *G. vaginalis*, была впервые обнаружена с помощью электронной микроскопии при БВ в качестве плотной ткани, прочно прилегающей к вагинальному эпителию и состоящей из бактериальных клеток, заключенных внутри сетки из полисахаридных волокон. Позже Swidsinki и соавт. в процессе проведения вагинальной биопсии методом флуоресцентной гибридной in situ бактериальных рДНК предположили, что наличие бактериальной биопленки играло главную роль в развитии БВ. Costerton и соавт., а также Swidsinki

и соавт. обнаружили наличие плотной бактериальной биопленки, покрывающей половину поверхности эпителия, в 90% биоптатов, взятых у женщин с БВ, и только в 10% биоптатов здоровых женщин.

Открытие полимеразной цепной реакции позволило M.D. Collins и S. Wallbanks в 1992 г. впервые открыть род *Atopobium*, а J.M. Rodriguez и соавт. в 1999 г. описать *Atopobium vaginae*, высевая его из вагинального тампона. Эти открытия расширили представления о БВ как о заболевании, ассоциированном исключительно с *G. vaginalis*, поскольку оказалось, что данный микроорганизм считается высокоспецифичным маркером БВ.

На сегодня известно, что *A. vaginae* не встречается у здоровых женщин и практически в 100% случаев определяется при хроническом рецидивирующем течении БВ. Это доказывает, что данный возбудитель играет важную роль в формировании рецидивов заболевания. Включаясь в патогенез БВ, *A. vaginae* осложняет течение и лечение заболевания. Главной особенностью этих факультативно аэробных грамположительных бактерий является невозможность их выделения классическими микробиологическими методами.

Данные ряда исследований показали, что наличие *G. vaginalis* и *A. vaginae* является высокочувствительным признаком БВ – 96 и 99% соответственно.

На сегодня проведено достаточное количество испытаний, изучающих эффективность и безопасность метронидазола и клиндамицина – основных препаратов, применяющихся для лечения БВ. Согласно результатам этих исследований эффективность лечения метронидазолом сопоставима с местным применением клиндамицина. Уровни излечения после интравагинальной терапии метронидазолом или клиндамицином составляют 80-90% по завершении лечения и через месяц после его окончания. Однако, как показывают результаты тех же исследований, спустя три месяца после завершения терапии частота рецидивов может превысить 30%, что объясняется персистенцией плотно прилегающей бактериальной биопленки, в которой содержатся главным образом штаммы *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Кроме того, бактериостатическое лечение метронидазолом, применяемым в форме геля, а также использование физиологических подходов (пробиотиков или подкисления) показали самые различные результаты. С позиции безопасности длительное применение метронидазола не рекомендуется по причине развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, риска развития периферической нейропатии, а также кандидозной суперинфекции.

Таким образом, результаты полученных научных исследований сформировали потребность в препарате, не угнетающем естественную микрофлору влагалища и проявляющем свою эффективность в отношении микроорганизмов, находящихся в условиях биопленки. Лекарственным средством, отвечающим этим требованиям, является нифуратель Макмирор. Нифуратель характеризуется широким спектром антибактериального,

противопаразитарного (особенно в отношении *Trichomonas vaginalis*), противогрибкового действия.

В 1995 г. Balmer J.A. было показано отсутствие угнетения физиологической флоры, в частности лактобацилл, что стало первым преимуществом нифурателя (рис. 2).

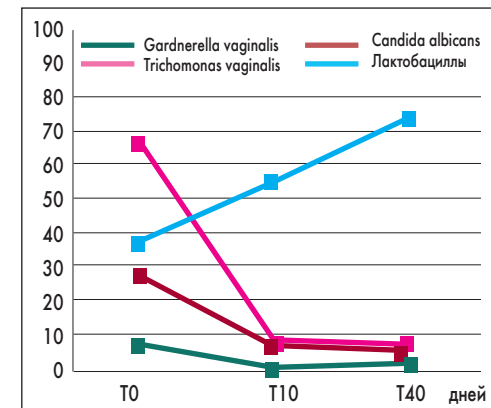


Рис. 2. Динамика изменения влагалищной микрофлоры в различные периоды наблюдения. Данные микроскопического (n=352) и/или культурального (n=105) исследования влагалищного отделяемого (Бальмер Дж., 1995)

G. Togni и соавт. в 2010 г. провели исследование, в котором тестировалась чувствительность *Lactobacillus species* (n=20), *G. vaginalis* (n=22), *A. vaginae* (n=10) к трем антибактериальным препаратам – метронидазолу, клиндамицину и нифурателю in vitro. Целью испытания было оценить возможность применения нифурателя для лечения БВ.

Результаты исследования показали высокую чувствительность 19 штаммов лактобацилл к минимальным концентрациям клиндамицина (<0,125 мкг/мл) и весьма незначительную – к нифурателю (больше 256 мкг/мл); у *G. vaginalis* – высокую чувствительность к клиндамицину, нифурателю и низкую чувствительность к метронидазолу (даже при МПК50 16 мкг/мл); у *A. vaginae* – высокую чувствительность к клиндамицину, нифурателю и высокую резистентность к метронидазолу.

Результаты исследования, полученные in vitro, подтвердили, что нифуратель является эффективным в отношении *G. vaginalis* и *A. vaginae* и не угнетает лактобациллы, что является идеальным требованием для препарата, применяемого для терапии БВ. Данные исследования позволили предположить, что нифуратель является перспективным средством в лечении БВ (рис. 3).

	Нифуратель	Метронидазол	Клиндамицин
Лактобацилла	Нормальная флора не повреждается (МПК > 256 мкг/мл)	Нормальная флора не повреждается (МПК > 256 мкг/мл)	Нормальная флора очень сильно повреждается (МПК 0,125-1 мкг/мл)
Gardnerella v.	Эффективен (МПК 0,25-4 мкг/мл)	Частично эффективен (МПК 0,25 > 256 мкг/мл)	Эффективен (МПК 0,125-2 мкг/мл)
Atopobium v.	Эффективен (МПК 0,125-1 мкг/мл)	Не эффективен (МПК > 256 мкг/мл)	Эффективен (МПК 0,125 мкг/мл)

Рис. 3. Чувствительность Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae и лактобактерий к метронидазолу, клиндамицину и нифурателю (Togni, 2010)

Аналогичное исследование было проведено F. Polatti, который показал преимущество нифурателя в эрадикации *A. vaginae* по сравнению со стандартным лечением метронидазолом и клиндамицином. Согласно результатам исследования в пробирке нифуратель способен подавлять рост *A. vaginae* и *G. vaginalis* в МПК в диапазоне 0,125-1 г/мл. Активность метронидазола в отношении *A. vaginae* зафиксирована только при очень высоких концентрациях (8-256 г/мл), а в отношении *G. vaginalis* отмечена частичная активность. Клиндамицин действует против *A. vaginae* в МПК ниже чем 0,125 мкг/мл и активен в отношении *G. vaginalis*, но угнетающе влияет на лактобациллы.

В следующем испытании, проведенном профессором М.А. Гомбергом, изучалась эффективность терапии БВ, ассоциированного

с *A. vaginae*, комбинацией нифурателя с нистатином. В исследовании приняли участие 42 пациентки в возрасте 18-50 лет. Наличие БВ отмечалось у 26 из них, а у 16 (61,5%) больных БВ методом ПЦР был верифицирован *A. vaginae*. Пациенткам назначали комбинацию нифурателя с нистатином по 1 свече в сутки в течение 8 дней. Результаты исследования показали полное клиническое и лабораторное выздоровление.

В 2010 г. М.А. Гомберг и Ю.Н. Перламутров провели уже рандомизированное сравнительное проспективное исследование, в котором участвовали 100 больных с БВ, подтвержденным клинически и бактериологически.

У всех пациенток методом ПЦР был выявлен *A. vaginae*. В первой группе (50 человек) применяли стандартное лечение метронидазолом по 1 вагинальной свече (500 мг) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Во второй группе терапию проводили препаратом Макмирор Комплекс (по 1 вагинальной свече 1 раз в сутки в течение 8 дней).

Неудовлетворительный ответ (сохранение *A. vaginae* при ПЦР-исследовании через один месяц после окончания лечения препаратом Макмирор Комплекс) отмечался только у двух больных (4%). У остальных 48 пациенток наблюдалось как клиническое, так и бактериологическое излечение. Эффективность препарата составила 96%.

В группе больных, получавших метронидазол, неудовлетворительный ответ (сохранение *A. vaginae* при ПЦР-исследовании через один месяц после окончания лечения) отмечался у 47 женщин (93,3%). Таким образом, эффективность препарата составила лишь 6,7%.

В 2011 г. эта же группа авторов провела проспективное сравнительное исследование, целью которого было оценить эффективность и безопасность комбинации нифурателя с нистатином для лечения больных БВ, ассоциированным с *A. vaginae*.

В исследовании приняли участие 197 пациенток, отвечающих критериям включения/исключения, и 20 здоровых женщин, составивших контрольную группу. У 148 из 197 женщин, согласно критериям Амсела, был поставлен диагноз БВ.

A. vaginae были обнаружены в 83 (56%) из 148 случаев БВ. Больные получали местное лечение свечами с комбинацией 500 мг нифурателя и 200 тыс. ЕД нистатина по 1 свече на ночь в течение 8 дней (группа 1) или стандартную терапию свечами, содержащими 500 мг метронидазола, по 1 свече 2 раза в сутки утром и вечером в течение 10 дней (группа 2 – сравнения).

Результаты лечения оценивали через неделю по окончании терапии по критериям Амсела и характеру микробиологической картины вагинального отделяемого. Контроль излеченности в отношении *A. vaginae* проводили методом ПЦР через месяц после окончания лечения. Результаты исследования показали, что при БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, эффективность лечения комбинацией нифурателя с нистатином составила 90,3%, в то время как стандартная терапия метронидазолом оказалась совершенно неэффективной (положительный результат был достигнут только в 10% наблюдений) (рис. 4).

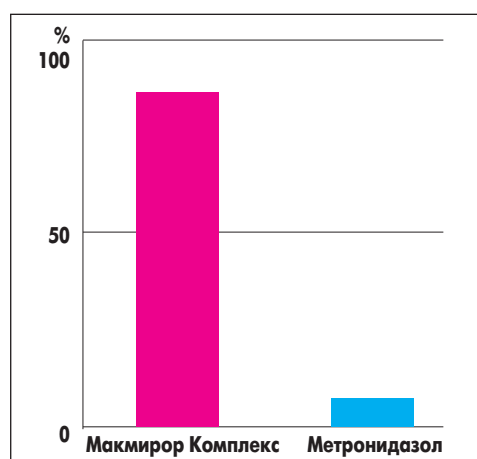


Рис. 4. Сравнительная эффективность Макмирор Комплекса и метронидазола в терапии бактериального вагиноза (Перламутров, 2011)

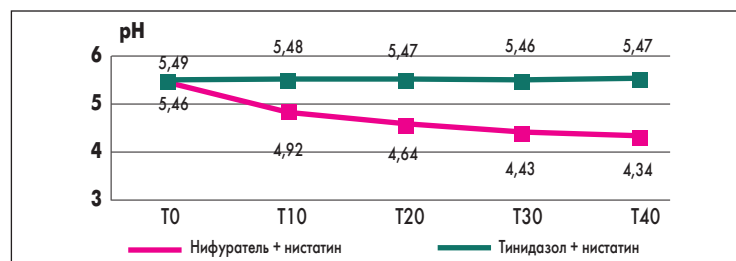


Рис. 5. pH влагалищной среды у пациенток с бактериальными вагинозами и вагинитами до и после лечения с применением Макмирор Комплекса и комбинации «Тинидазол + Нистатин», n=230

В исследовании, проведенном В.Н. Серовым и соавт., включившем 230 пациенток, сравнивалось влияние двух различных схем лечения вульвовагинитов смешанной этиологии на состояние микробиоценоза влагалища у женщин. Лечение 178 женщин основной группы проводили препаратом Макмирор Комплекс по 1 свече 1 раз в сутки на ночь в течение 8 дней. У 42 (23,37%) больных с тяжелой формой течения заболевания дополнительно к местной терапии препаратом Макмирор Комплекс применяли препарат Макмирор в виде таблеток для перорального приема по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 дней.

Контрольную группу составили 52 женщины с дисбиотическими состояниями и вульвовагинитами, которым с целью лечения трихомониаза, кандидоза или БВ назначали препарат тинидазол по 2,0 г внутрь однократно в течение 3 дней и местно применяли свечи с нистатином (по 1 свече на ночь в течение 10 дней).

Обе группы были однородны по количеству беременностей и родов в анамнезе, частоте искусственных прерываний беременности. Выявленные у всех женщин обеих групп различные дисбиотические нарушения соответствовали высокой частоте воспалительных заболеваний половых органов и инфекций, передаваемых половым путем, в прошлом (63% – в основной и 58% – контрольной группе).

Эффективность проводимой терапии в основной и контрольной группах оценивалась по динамике симптомов, результатам гинекологического осмотра и данным лабораторных исследований вагинальных выделений через 10 дней после начала лечения и через один месяц по его окончании.

В основной группе на фоне проводимой терапии препаратом Макмирор Комплекс интенсивность объективных и субъективных симптомов снижалась к третьим-четвертым суткам.

Авторы исследования отмечают, что у всех пациенток с вульвовагинитами обнаружено резкое угнетение и уменьшение концентрации лактобактерий по сравнению с нормой, что подтвердилось сдвигом pH влагалищного содержимого в щелочную сторону и сопровождалось ростом условно-патогенной группы микроорганизмов.

Однако в отличие от группы контроля в основной группе отмечалось быстрое восстановление уровня лактобактерий на фоне лечения препаратом Макмирор Комплекс и после проведенной терапии (рис. 5, 6).

Таким образом, результаты исследования показали, что применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс не только приводит к быстрому клиническому и бактериологическому излечению, но и создает условия для восстановления нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды, в то время как использование схемы с тинидазолом и нистатином позволяет добиться клинического излечения больных. Но после окончания лечения биоценоз влагалища у таких женщин продолжает оставаться нарушенным, и для его восстановления требуется реабилитационная терапия пробиотиками.

Препараты Макмирор и Макмирор Комплекс в отличие от аналогичных лекарственных средств не содержат антибиотиков, угнетающих физиологическую

флору, и не усугубляют дисбиоз влагалища. При их применении по мере подавления патогенной и условно-патогенной флоры наблюдается рост лактобактерий и восстановление нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды. Поэтому после курса лечения этими препаратами не требуется дополнительного проведения реабилитационной терапии пробиотиками для восстановления нормальной микрофлоры. Быстрое и полноценное включение физиологического защитного механизма (кислая среда и колонизационная резистентность влагалища) обуславливает быстрое излечение и низкую частоту рецидивов заболевания.

На сегодня следует отметить возрастающее значение нифурателя в современной гинекологической практике благодаря его выраженным противогрибковым свойствам, в отличие от метронидазола или клиндамицина, которые способствуют распространению кандидозной суперинфекции после лечения. Кроме того, сегодня на рынке популярностью пользуется Макмирор Комплекс, содержащий помимо нифурателя нистатин.

Между нифурателем и нистатином существует взаимодействие, в результате которого противогрибковое действие нифурателя усиливается на порядок

за счет синергизма по аддитивному и кумулятивному типу, что не позволяет развиваться кандидозной суперинфекции. Нифурателю также высокоактивен в отношении широкого спектра бактерий, грибов и *T. vaginalis*. Подавление *T. vaginalis* достигается при концентрации нифурателя, равной 1 мкг/мл, что эквивалентно концентрации метронидазола в таких же экспериментальных условиях.

В дополнение к антитрихомонадной, антибактериальной и противогрибковой активности нифурателю также антихламидийным действием и активностью в отношении *Ureaplasma urealyticum*, что существенно повышает терапевтический интерес к этому препарату. Нифурателю оказывает подавляющее воздействие на анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*). По отношению к анаэробам антибактериальное действие нифурателя более выражено для грамположительных бактерий. Его широкий спектр действия, подтвержденный при исследовании в искусственных и естественных условиях, охватывает практически все микроорганизмы, отвечающие за инфекции мочеполового тракта.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Наталья Карпенко**



МАКМИРОР КОМПЛЕКС

нифурател + нистатин

Комплексный современный подход к лечению вагинальных инфекций*

МАКМИРОР КОМПЛЕКС

МАКМИРОР КОМПЛЕКС

- ✓ Бактериально-кандидозные вульвовагиниты
- ✓ Вульвовагиниты, вызванные неспецифической флорой
- ✓ Бактериальный вагиноз
- ✓ Трихомониаз
- ✓ Полное излечение¹
- ✓ Предотвращение рецидивов³

✓ Восстановление нормоценоза вагинальной среды²

✓ Предотвращение рецидивов³

МАКМИРОР КОМПЛЕКС капсулы вагинальные белые. Р. № UA023402/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 822 от 03.10.11.
 Каждая капсула содержит 200 мг нифурателя и 200 тыс. ЕД нистатина. Состав: 1 капсула содержит нифурател 200 мг, нистатин 200 000 ME. Способ применения и дозы: по 1 капсуле вводить вагинально каждый вечер перед сном. Для достижения максимального терапевтического эффекта, необходимо вводить капсулу в верхнюю часть влагалища. Курс лечения – 8 дней. Производитель лекарственных средств: Дольфарм Фармацевтика С.р.л. Виа Болонья, 48-Канья (Д.И.С.И.), Италия.
МАКМИРОР КОМПЛЕКС вагинальные свечи. Р. № UA023401/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 39 от 03.10.11.
 Каждая вагинальная свеча содержит 500 мг нифурателя и 200 тыс. ЕД нистатина. Состав: 1 вагинальная свеча содержит нифурател 500 мг, нистатин 200 000 ME. Способ применения и дозы: применять по 1 свече вагинально на ночь в течение 8 дней. Небольшой дискомфорт может возникнуть при введении свечи в вагинальный канал. Побочные реакции: нарушения со стороны пищеварительного тракта: рвота, диарея, запор, тошнота, горечь во рту, диспепсия, очень редко (1:10 000) рвота, диспепсия. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, очень редко (1:10 000) повышенная чувствительность к йоду. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия. Производитель лекарственных средств: Дольфарм Фармацевтика С.р.л. Виа Болонья, 48-Канья (Д.И.С.И.), Италия. Для получения дополнительной информации ознакомиться с инструкциями для медицинского применения лекарственных средств.
МАКМИРОР таблетки, вагинальные оболочки. Р. № UA023401/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 128 от 23.02.12.
 Каждая вагинальная оболочка содержит 200 мг нифурателя и 200 тыс. ЕД нистатина. Состав: 1 вагинальная оболочка содержит нифурател 200 мг, нистатин 200 000 ME. Способ применения и дозы: 1 вагинальная оболочка вводить вагинально на ночь в течение 8 дней. Небольшой дискомфорт может возникнуть при введении оболочки в вагинальный канал. Побочные реакции: нарушения со стороны пищеварительного тракта: рвота, диарея, запор, тошнота, горечь во рту, диспепсия, очень редко (1:10 000) рвота, диспепсия. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, очень редко (1:10 000) повышенная чувствительность к йоду. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия. Производитель лекарственных средств: Дольфарм Фармацевтика С.р.л. Виа Болонья, 48-Канья (Д.И.С.И.), Италия. Для получения дополнительной информации ознакомиться с инструкциями для медицинского применения лекарственных средств.
 * Системное и местное воздействие, устраняющее одновременно все виды смешанной вагинальной инфекции – патогенные бактерии, грибы и простейшие.
¹ Mardani W. et al. Clinical effects of Nifuratel in bacterial infections. *Arch Pharm Res*. 2002; 25(10): 725-730.
² Дурчак А.Е., Милевская А.В. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. *Здоровье женщины*. №2(78), 2013, с. 162-166.
³ Mollen E. et al. Комбинация нифурателя и нистатина для местного лечения вульвовагинальных инфекций. *Медицина-социальные проблемы семьи*. Том 18, №2, 2013, с. 103-105.

04110, г. Киев,
 ул. Мельникова, 88-Д, оф. 404
 тел.: (044) 538-0120,
 факс: (044) 538-0127