

Бактериальный вагиноз считается синергическим полимикробным синдромом, который характеризуется снижением концентрации или полным отсутствием *Lactobacillus SPP*, преимущественно перекисьпродуцирующих, и интенсивным ростом облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (в 100—1000 раз выше нормального уровня). Это заболевание сравнительно недавно выделено в самостоятельную нозологическую форму. По современным представлениям оно определяется как дисбиотическое состояние влагалищного биоценоза.

Частоту встречаемости определить невозможно

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из самых распространенных заболеваний женских половых органов. Но определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что он статистически не регистрируется, и потому, что у 1/2 женщин это заболевание протекает бессимптомно.

В то же время в амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15—19% пациенток, среди беременных женщин встречается в 10—30% наблюдений, у женщин с ВЗОМТ — в 35%.

В последнее время большое внимание уделяется микроэкологии мочеполовой системы, содержащей около 10% микрофлоры здоровой женщины. В состав нормального вагинального содержимого входят различные анаэробные или аэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8 — 10^{12} КОЕ/мл. Среди них факультативно-анаэробные бактерии встречаются в концентрации 10^3 — 10^5 КОЕ/мл, в то время как анаэробные — в концентрации 10^5 — 10^9 КОЕ/мл.

Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии. Эволюция влагалищного биоценоза обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих активно развиваться этим микроорганизмам во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи и успешно конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой.

Основное место принадлежит лактобациллам

Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus*. Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*. Благодаря способности активно размножаться во влагалищной среде, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет лактобациллы наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными микроорганизмами.

Бактериальный вагиноз является одним из самых распространенных заболеваний женских половых органов. Но определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что он статистически не регистрируется, и потому, что у 1/2 женщин это заболевание протекает бессимптомно.

Об этом свидетельствует высокая концентрация их во влагалищном секрете здоровых женщин (до 10^9 КОЕ/мл).

Во влагалищной экосистеме из бифидобактерий наиболее часто встречаются *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*.

Влагалищные бифидобактерии, как и лактобациллы, способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, адгезировать на поверхности эпителии, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Они эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 10^7 КОЕ/мл), однако во время беременности и особенно в пренатальный период популяционный уровень их резко возрастает как мощный фактор защиты организма новорожденного от колонизации потенциальными патогенами.

Современные особенности бактериального вагиноза — так ли все просто?

А.Л. ТИХОМИРОВ,
профессор кафедры акушерства и гинекологии,
доктор медицинских наук,
МГМСУ

С.И. САРСАНЯ,
ассистент кафедры акушерства и гинекологии,
МГМСУ

Влагалищные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, подавляющую рост облигатных анаэробов родов *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Важным защитным фактором влагалищной индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины. Колонизационные свойства индигенной флоры в наибольшей степени зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепление к поверхности эпителиоцитов и формирование на слизистой оболочке влагалища биопленки, состоящей из влагалищной слизи, колоний индигенной микрофлоры и ее метаболитов, являются мощными защитными факторами, предупреждающими адгезию и чрезмерное развитие условно-патогенных микроорганизмов, а также проникновение их клеток и продуктов обмена за пределы влагалищного биоценоза.

Сообщества бактерий образуют биопленки

Не только индигенная микрофлора, а и практически все бактерии и одноклеточные грибы в организме человека при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками. Все описанные типы сообществ имеют ряд общих свойств, главными из которых могут считаться изоляция сообщества оболочкой, содержащей внеклеточную мембрану, и накопление внеклеточного матрикса. В таких сообществах у бактерий проявляется дифференциация признаков, в результате чего они находятся в различных состояниях. При этом значительная часть имеет сниженную мета-

болическую активность. Микробы внутри сообществ соприкасаются друг с другом в разных плоскостях, имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Множество микроколоний и подобных им изолированных сообществ объединяются с помощью особого матрикса в общую структуру, получившую название биопленки.

Биопленка обеспечивает входящим в нее бактериям значительное увеличение выживаемости в присутствии агрессивных веществ и антимикробных препаратов, что необходимо учитывать и знать в определенных тактиках ведения и лечения больных.

Мало того, результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах в 500—1000 раз больших, чем подавляющая концентрация лекарственных средств, что в современных условиях учитывается при разработке лекарственных средств. В бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антибиотики не только по эффективности их действия на изолированные микроорганизмы, но и на находящиеся в составе биопленок.

При патологическом развитии патогенных микроорганизмов также происходит формирование различных биопленок. Бактерии из этой пленки периодически освобождаются и мигрируют, способствуя распространению инфекции, вызывая ухудшение состояния больного.

Стандартная терапия БВ, принятая дерматологами России в 2003 году, нуждается в пересмотре. Метронидазол не является препаратом выбора, особенно при БВ, ассоциированном с *A. vaginalis*. Комбинация нифуратела с нистатином оказалась более эффективна как в отношении БВ, так и в отношении часто ему сопутствующего кандидоза.

Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты как клеток, так и антител. Использование антибиотиков в обычных и даже повышенных дозах оказывается недостаточным или неэффективным, поскольку в биопленке препараты не проникают в концентрации, способной справиться с находящимися в ней микроорганизмами.

Новый взгляд на проблему

Появление методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, очень плохо поддающиеся культивированию. Достижения молекулярной биологии, связанные с разработкой метода ПЦР, предоставили новые возможности в изучении микрофлоры человека. Помимо качественной идентификации возбудителей ИПП стала возможна точная количественная оценка микрофлоры.

Этот метод позволил группе авторов (Collins, Wallbanks (1992 г.) впервые описать род *Atopobium*. *Atopobium vaginalis* впервые был описан в 1999 году Rodriguez и др., обнаружившими его в вагинальном тампоне. *Atopobium vaginalis* принадлежит к семейству *Corinobacteriaceae*, обладает выраженным полиморфизмом бактерий и представляет собой грамположительную анаэробную палочку или, по данным некоторых авторов, грампозитивных кокков (Schwartz A. et al., 2006). Он может встречаться в одиночку, парами или короткими цепочками. *Atopobium* выделяет при метаболизме различные органические кислоты (молочную, уксусную, муравьиную, масляную, которая и дает специфический запах при БВ).

Развитие бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) многие авторы связывают

с *Atopobium vaginalis*, считая, что инфекция, вызванная ею, более специфична для бактериального вагиноза, чем инфекция, вызванная *Gardnerella vaginalis*.

Высокоспецифический маркер вагиноза

A. vaginalis считается высокоспецифичным маркером бактериального вагиноза. Его обнаружение свидетельствует о наличии у женщины этого заболевания, что особенно важно для диагностики бессимптомной формы БВ. *Atopobium vaginalis*, включаясь в патогенез бактериального вагиноза, осложняет его течение и лечение.

Австралийские ученые (Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al., 2006) показали, что наличие *G. vaginalis* и *A. vaginalis* является высокочувствительным признаком бактериального вагиноза — 96 и 99% соответственно. В исследовании участвовали 358 женщин с клиническими проявлениями БВ. *A. vaginalis* (77%) оказался более специфичным микроорганизмом для БВ по сравнению с *G. vaginalis* (35%). При рецидивирующем течении бактериального вагиноза в 75% случаев обнаруживалась *G. vaginalis* и в 100% — *A. vaginalis*. Кроме того, при лечении БВ обнаружена особенность *A. vaginalis*, которая проявляется в виде высокой устойчивости к метронидазолу — традиционному средству для лечения бактериального вагиноза.

A. vaginalis достаточно редко определялась без *G. vaginalis*, а у тех пациенток, у которых обнаруживались оба микроорганизма, отмечалась более высокая частота рецидивов (83%) по сравнению с пациентками, инфицированными только *G. vaginalis* (38%, $p < 0,001$).

По данным A. Swidsinski, B. Mendling, W. Loening-Baucke et al. (2005), наличие биопленки (biofilm) при БВ может иметь решающее значение в патогенезе этого заболевания. Авторы продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациентов

с БВ, тогда как в отсутствие БВ — только у 10%. Биопленки были плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища и содержали конкретные группы бактерий. Как правило, это были 3 группы: *Gardnerella vaginalis* (от 60 до 90% массы биопленки), *Atopobium* (от 1 до 40% массы биопленки) и лактобациллы (от 1 до 5%), которые встречались не во всех биоптатах.

Биопленки при бактериальном вагинозе имеют высокую степень организации, были плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища. По данным Patterson J.L., Gierd P.H. et al., биопленки переносят 5-кратное повышение концентрации H_2O_2 и повышение в 4—8 раз молочной кислоты по сравнению с *Gardnerella vaginalis* вне биопленок. Увеличение толерантности к H_2O_2 и молочной кислоте позволяет предположить, что формирование биопленок способствует выживанию *G. vaginalis* в присутствии лактобацилл.

Необходимо использовать молекулярные методы

Таким образом, определились вполне ясные причины рецидивов при БВ, первая из которых состоит в том, что *Atopobium vaginalis* оказался резистентным к метронидазолу — основному препарату, применяемому при лечении БВ (De Backer E. et al., 2007; Michael J.F. et al., 2004), вторая заключается в образовании устойчивой ассоциации атопобиума с гарднереллой в виде так называемой биопленки (biofilm). В такой биопленке устойчивый к метронидазолу атопобиум защищает от его действия и гарднереллу, которая также оказывается устойчивой.

Обнаружение вагинального атопобиума позволяет избегать неэффективного лечения и вовремя назначить специфическое лечение. Поэтому наряду с традиционными методами диагностики БВ необходимо использовать современные молекулярные методы.

Микробиологическое исследование *Atopobium vaginae* регламентировано Приказом МЗ РФ №64 от 21 февраля 2000 г.

По современным представлениям роль *A. vaginae* в развитии и течении БВ может выглядеть следующим образом:

1. *A. vaginae* является не только патогенетически значимым микроорганизмом при БВ, но и причиной подавляющего числа рецидивов БВ.
2. *A. vaginae* устойчив к метронидазолу и требует применения антибиотиков или иных препаратов, подавляющих его рост.
3. *A. vaginae* патогенен и для мужчин и, по-видимому, может передаваться половым партнерам.

Но через 3—4 месяца новые рецидивы

При обсуждении выбора терапии БВ хотелось бы отметить два очень важных обстоятельства.

Во-первых, при лечении БВ метронидазолом рецидивы обусловлены устойчивостью атопобиума и гарднереллы в биопленке к препарату. Во-вторых, при терапии БВ клиндамицином (второй стандартный препарат) имеет место резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры, однако через 3—4 месяца снова наблюдается рост условно-патогенных микроорганизмов и новый рецидив заболевания.

Кроме того, ряд исследователей предпочитают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу.

Начиная с 2008 года, начали проводиться исследования по изучению эффективности нифуратела (Макмирора) при лечении БВ и чувствительности атопобиума к данному препарату. Одним из основных преимуществ нифуратела, доказанным ранее, является отсутствие угнетения физиологической флоры, в частности лактобацилл (Balmer J.A., 1995; Серов В.Н., Шаповаленко С.А., 2004). В исследованиях *in vitro* в швейцарском Институте фарма-

кокинетических и аналитических исследований были определены минимальные ингибирующие концентрации нифуратела и препаратов сравнения (метронидазол и клиндамицин), необходимые для элиминации атопобиума.

В 2009—2010 гг. были проведены сравнительные клинические исследования, доказавшие преимущества нифуратела перед метронидазолом в лечении БВ. При использовании нифуратела достигался высокий процент элиминации атопобиума и низкий процент рецидивов заболевания (Gombert M.A., 2009)

Значение нифуратела в гинекологии возрастает

Также было проведено рандомизированное сравнительное проспективное исследование, в котором участвовали

Значение нифуратела в современной гинекологической практике возрастает благодаря его выраженным противогрибковым свойствам, поскольку распространенность кандидозной суперинфекции после лечения метронидазолом или клиндамицином постоянно растет.

100 больных с бактериальным вагинозом, подтвержденным клинически и бактериологически (Гомберг М.А., Перламутров Ю.Н., 2010). У всех больных методом ПЦР был выявлен *Atopobium v.*

В первой группе (50 человек) применяли стандартное лечение метронидазолом (Флагил, 500 мг) по 1 вагинальной свече 1 раз в сутки в течение 10 дней. Во второй группе лечение 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 Макмирор комплексом отмечался только у двух больных (4%). У остальных 48 пациенток наблюдалось как клиническое, так и бактериологическое излечение. Эффективность препарата составила 96%.

Drug	MIC range (µg/mL)	MIC (µg/mL)	
Metronidazole	8—256	32	устойчив
Clindamycin	0,1—0,3	0,125	чувствит.
Nifuratel	0,125—0,5	0,2	чувствит.

Institute for Pharmacokinetic and Analytical Studies, Switzerland, ANALITICAL CTUDY REPORT, 2008

Обратимся теперь к результатам, полученным при лечении другой группы больных. Неудовлетворительный ответ (сохранение *A. vaginae* при ПЦР исследовании через один месяц после окончания лечения флаголом) отмечался у 47 больных (93,3%), у 3 пациенток был получен положительный ответ: *A. vaginae* не выявлялась. Эффективность препарата составила лишь 6,7%.

Значение нифуратела в современной гинекологической практике возрастает еще больше благодаря его выраженным противогрибковым свойствам, поскольку распро-

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

Нифурател быстро всасывается. Так, при однократном приеме внутрь дозы 200 мг пик сывороточной концентрации (9,48 мг/л) достигается через 2 часа и столь же быстро выводится из организма (период полураспада равен 2 час 45 мин). Лекарство выводится через почки (непосредственно или в качестве метаболитов) и таким образом поддерживается эффективная терапевтическая концентрация препарата в сыворотке и моче.

Нифурател обладает высокой биодоступностью (>95%), а также крайне безопасным токсикологическим профилем. Нифурател не вызывает тератогенные эффекты, поэтому его можно использовать во время беременности. Сравнение между различными клиническими исследованиями подтвердило, что в противобактериальности метронидазолу отмечен высокий комплаенс в отношении лечения нифурателом. Препарат демонстрирует крайне благоприятное соотношение риск/польза при лечении пациенток не только с БВ, но и при смешанных урогенитальных инфекциях.

КСТАТИ...

Синдром Штейна—Левенталя

Синоним — болезнь поликистозных яичников

Увеличение обоих яичников с утолщением их капсулы и кистозной атрезией фолликулов и гормональными нарушениями. Традиционно первичный синдром Штейна—Левенталя отличали от синдрома поликистозных яичников, вторично развивающихся на фоне различных нейроэндокринных нарушений. В современной литературе симптомокомплекс поликистозных яичников принято трактовать как единый синдром, который проявляется в период полового созревания гирсутизмом, ожирением, нарушением менструального цикла, бесплодием. Нередко отмечаются непредсказуемые по времени начала и продолжительности маточные кровотечения. Предполагается, что в основе синдрома лежит избыточная продукция надпочечниками андрогенов, которые вне яичников (прежде всего в жировой ткани, всегда избыточной при этом синдроме) превращаются в эстрогены. Избыточное количество эстрогенов по механизму обратной связи изменяет функциональное состояние гипоталамуса и гипофиза, в результате чего, с одной стороны, снижается секреция фолликулостимулирующего гормона и подавляется овуляция, с другой — увеличивается секреция лютеинизирующего гормона, что приводит к гиперплазии стромы яичников и стимулирует синтез андрогенов в яичниках, замыкая порочный круг. Диагноз подтверждают данными ультразвукового сканирования органов таза и лапароскопии. Лечение направлено на уменьшение секреции андрогенов яичников (резекция яичников или применение оральных контрацептивов) и превращение андрогенов в эстрогены (снижение массы

тела). Для восстановления овуляции необходимо усилить секрецию фолликулостимулирующего гормона, что достигается приемом антиэстрогенных средств (кломифен), человеческого гонадотропина и других гормональных препаратов.

Описан американскими гинекологами I.F. Stein (1887—1976) и M.L. Levental (1901—1971) в 1935 году. Однако о поликистозном перерождении яичников сообщали еще К.Ф. Славянский в 1893 г., С.К. Лесной в 1928 г. и Е.Е. Гиговский в 1930 г.

Гарднереллез

Синоним — синдром нарушения микрофлоры влагалища у пациенток с «неспецифическим бактериальным вагинитом»

Это инфекция, передающаяся половым путем, вызывается бактерией *Gardnerella vaginalis*. Наиболее частая клиническая форма — бактериальный вагиноз. Возможны также поражения верхних половых путей, мочевых путей у женщин, мочеполовой системы у мужчин; они часто вызываются ассоциациями гарднерелл с другими патогенными микроорганизмами. Диагноз подтверждают обнаружением «ключевых» клеток — эпителиальных клеток, сплошь покрытых гарднереллами, при небольшом количестве лейкоцитов в экссудате; наличием аномальных аминов, придающих вагинальному отделяемому характерный «рыбный» запах, повышением Ph-отделяемого до 5,6—6,0 при отсутствии лактобактерий и отсутствии в нем лейкоцитов. Обязательно лечение сопутствующих хламидиоза, уреаплазмоза, трихомониаза.

При этом синдроме отмечается снижение количества молочнокислых бактерий и колонизация влагалища новыми,

неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis*. В 1963 г. их переименовали в *Corynebacterium vaginalis*, а в 1980 г. в честь H.L.Gardner, который впервые выделил и описал эти бактерии, они получили название *Gardnerella vaginalis*.

Впервые гарднереллез был описан в 1955 г. H.L.Gardner et C.D.Dukes.

Синдром Липшютца, или синдром Чапина—Липшютца (в отечественной литературе)

Синоним — острая язва вульвы

Редко встречающееся бактериальное заболевание женских половых органов, характеризующееся образованием гнойных язв. Чаше наблюдается у девушек и молодых женщин: на фоне повышения температуры тела на слизистой оболочке малых, реже больших половых губ появляются единичная и множественные болезненные язвы различной величины с четкими границами и подрывами краями, мягкой консистенции; дно язв ровное, зернистое, покрыто серозно-гнойным отделяемым. Встречается также гангренозная форма, проявляющаяся единственной некротической язвой диаметром до 3 см; окружающие ткани резко гиперемированы и отечны; сопровождается высокой лихорадкой, жгучей болью, регионарным лимфаденитом. Язвы могут быть проявлением тифозной или другой инфекции. Наружно применяют антисептические присыпки и мази с глюкокортикоидами и антибиотиками; при гангренозной форме проводят антибиотикотерапию. Возможны рецидивы.

Синдром описан Д.С. Чапиным и австрийским дерматологом В. Lipschutz (1878—1931).

Синдром Кувелера

Синонимы — преждевременная отслойка плаценты, маточно-плацентарная апоплексия

Симптомокомплекс, обусловленный преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и экстрavasацией крови в мускулатуру матки. В конце нормальной беременности внезапно появляется быстро нарастающая боль в пояснице, напоминающая потуги при родах, тошнота, беспокойство, страх; небольшие кровянистые выделения из влагалища, разрыв плодного пузыря; наконец, признаки острого внутриматочного кровотечения, коллапс; внезапные интенсивные движения плода, изменение частоты и качества его сердцебиений, которые становятся неритмичными и позже с трудом прослушиваются. При двуручном исследовании матка представляется (так называемая матка типа яблоневого дерева, или матка Кувелера), в связи с чем прощупать плод и его положение в матке не удается. Отслойка плаценты сочетается с тяжелым поражением сосудистой системы, вероятно, токсического происхождения, приводящим к многочисленным кровоизлияниям не только в мышце матки и половых органах, но и вне их. Прогноз неблагоприятный в связи с большой опасностью угрожающего жизни массивного атонического кровотечения, гиповолемического шока и сепсиса. Показано срочное хирургическое родоразрешение.

Синдром описан французским гинекологом А.С. Couvelaire (1873—1948)

Рубрика подготовлена по материалам отечественной и зарубежной литературы