



# Современные возможности терапии бактериального вагиноза

*Нормальная микрофлора влагалища является важным условием для сохранения репродуктивного здоровья женщины. Актуальные вопросы диагностики и лечения самого распространенного заболевания женских половых органов – бактериального вагиноза – были рассмотрены ведущими специалистами в данной области на симпозиуме «Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза». Симпозиум был организован компанией «Си Эс Си Лтд» в рамках Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы».*



## Современные особенности бактериального вагиноза – так ли все просто?

**Ф**ункция нижних и верхних отделов репродуктивного тракта во многом зависит от состояния механизмов защиты влагалища. Как отметил в начале своего выступления профессор А.Л. ТИХОМИРОВ (кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ, д. м. н.), важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии. Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов,

которые позволяют этим микроорганизмам активно развиваться во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, а также успешно конкурировать с факультативной и транзиторной условно-патогенной микрофлорой. Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus*. Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. gasseri*. Благодаря способности активно размножаться во вла-

галищной 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.

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

## «Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза»

эпителия, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Они эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов (МО). У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 107 КОЕ/мл), однако во время беременности и особенно в предродовой период популяционный уровень их резко возрастает как мощный фактор защиты организма новорожденного от колонизации потенциальными патогенами. Пропионовокислые бактерии (грамположительные, аспорогенные, полиморфные мелкие палочки) отличаются строгим анаэробизмом, активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, подавляющих рост условно-патогенных бактерий и грибов. Колонизационные свойства индигенной флоры в наибольшей степени зависят от ее адгезивных свойств. «Прикрепление к поверхности эпителиоцитов и формирование на слизистой оболочке влагиалища биопленки, состоящей из влагиалищной 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 влагиалищного биотопа», – уточнил докладчик.

Многочисленные инфекционные возбудители также образуют ассоциации в виде бактериальных биопленок, что является универсальным биологическим механизмом формирования резистентности бактерий к различным антибактериальным препаратам.

По оценке Национального института здоровья (США), в настоящее время около 90% всех человеческих инфекций проходят в форме биопленочной инфекции, а по оценке Центра контроля заболеваний (CDC), биопленки представлены в 65% случаев инфекций, требующих госпитализации. Биопленка – это совокупность микроорганизмов, в которой бактерии взаимодействуют друг с другом и с поверхностью субстрата. Эти «слипшиеся» клетки окружают себя так называемой «матрицей» внеклеточных полимерных веществ ДНК, белков, полисахаридов. Биопленки обеспечивают входящим в них бактериям значительное увеличение выживаемости в присутствии агрессивных веществ и антимикробных препаратов, что необходимо учитывать и знать в определении тактики ведения и лечения больных.

Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количестве в 500–1000 раз больших, чем подавляющая концентрация 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 бактериальном вагинозе (БВ) биопленки имеют высокую степень организации, они плотно прикреплены к поверхности эпителия влагиалища. Микроорганизмы в таких биопленках (в частности *Gardnerella vaginalis*) переносят пятикратное превышение концентрации перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и четырех-восьмикратное увеличение концентрации молочной кислоты по сравнению с *Gardnerella vaginalis*

вне биопленок. Увеличение толерантности к молочной кислоте и к перекиси водорода, формирование биопленок способствует выживанию *G. vaginalis* в присутствии лактобацилл.

Достижения молекулярной биологии, связанные с разработкой метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), предоставили исследователям новые возможности в изучении микрофлоры челове-

Профессор  
А.Л. ТИХОМИРОВ



ка. Этот метод позволил группе авторов – Мэтью Коллинсу (Matthew D. Collins) и Салли Уоллбэнкс (Sally Wallbanks) – в 1992 г. впервые описать род *Atopobium*<sup>1</sup>, а в 1999 г. Джовита М. Родригес (Jovita M. Rodriguez) и соавт. описали *Atopobium vaginae*<sup>2</sup>, обнаружив его в вагинальном тампоне. *Atopobium vaginae* принадлежит к семейству *Corinobacteriaceae*, обладает выраженным полиморфизмом бактерий и представляет собой грамположительную анаэробную палочку. Он может встречаться в одиночку, парами или короткими цепочками. «*Atopobium vaginae* считается высокоспецифичным маркером бактериального вагиноза. Его обнаруже-

<sup>1</sup> Collins M.D., Wallbanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium* // FEMS Microbiol Lett. Vol. 95. 1992. № 2-3. P. 235–240.

<sup>2</sup> Rodriguez Jovita M., Collins M.D., Sjöden B., Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. // Int. J. Syst. Bacteriol. Vol. 49. 1999. № 4. P. 1573–1576.

ние свидетельствует о наличии у женщины этого заболевания, что особенно важно для диагностики бессимптомной формы БВ. *Atopobium vaginae* не встречается

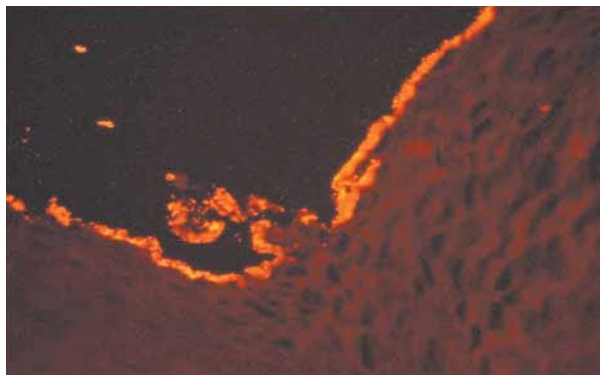


Рис. 1. Ассоциация *Atopobium v. u Gardnerella v.* в виде биопленки при бактериальном вагинозе (метод FISH)

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 бактериального вагиноза, *Atopobium vaginae* осложняет течение и лечение заболевания», – пояснил профессор А.Л. Тихомиров. Данные ряда исследований показали, что наличие *G. vaginalis*

и *A. vaginae* является высокочувствительным признаком бактериального вагиноза – 96 и 99% соответственно. При этом *A. vaginae* в 77% случаев оказался более специфичным микроорганизмом для бактериального вагиноза по сравнению с *G. vaginalis* (35%). При рецидивирующем течении бактериального вагиноза в 75% случаев обнаруживалась *G. vaginalis* и в 100% случаев – *A. vaginae*. Кроме того, была выявлена высокая устойчивость *A. vaginae* к метронидазолу – традиционному препарату для лечения бактериального вагиноза, – а также показано образование ассоциации атопобиума с гарднереллой в виде биопленки, также устойчивой к метронидазолу (рис. 1).

В такой биопленке устойчивый к метронидазолу атопобиум защищает от его действия и гарднереллу, которая также оказывается устойчивой к стандартной терапии. Именно этим фактом обусловлена роль вагинального атопобиума в формировании рецидивов БВ.

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что *A. vaginae* наряду с *G. vaginalis* может быть причиной преждевременных родов. В настоящее время изучается патогенность

вагинального атопобиума у мужчин, рассматривается возможность временного или стойкого его носительства мужчинами. Обнаружение вагинального атопобиума позволяет избежать неэффективного лечения и вовремя назначить специфическую терапию. В этой связи, по мнению докладчика, 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.

Подытоживая вышесказанное, профессор А.Л. Тихомиров сформулировал следующие выводы:

- *A. vaginae* является не только патогенетически значимым микроорганизмом при бактериальном вагинозе, но и причиной подавляющего числа рецидивов БВ;
- доказана его роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин;
- *A. vaginae* патогенен для мужчин и, по-видимому, может передаваться половым партнером;
- *A. vaginae* устойчив к метронидазолу и требует применения иных препаратов, подавляющих его рост.

### Нифурател как перспективный препарат для лечения бактериального вагиноза

**Б**актериальный вагиноз является самым распространенным заболеванием женских половых органов. Однако определить истинную частоту встречаемости БВ очень сложно, поскольку в большинстве случаев он протекает бессимптомно. По мнению профессора Джузеппе ТОНИ (Giuseppe Togni, Институт фармакокинетических и аналитических исследований, от-

деление микробиологии, Швейцария), причина этого кроется в том числе в недостаточно эффективной диагностике заболевания в амбулаторной гинекологической практике. В своем утверждении он опирался на данные своих исследований. «Если описать исследование вкратце, пробы с предоставлением сопутствующей клинической информацией высылались гинекологам и вра-

чам общей практики с просьбой поставить диагноз», – уточнил докладчик. В результате стало очевидно, что в значительном количестве случаев жалобы пациентов на вагинальные нарушения оценивались неправильно, «золотые стандарты» диагностики вагинальных инфекций не применялись достаточно широко или адекватно, что приводило к неверной постановке диагноза. Доктор Джузеппе Тони поздравил участников симпозиума с результатами исследования *in vitro*, которые будут опубликованы в майском номере журнала

## «Современный взгляд на проблему бактериального вагиноза»

Американского общества микробиологов Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Дизайн исследования был довольно прост: тестировалась чувствительность *Lactobacillus species* (n = 20), *G. vaginalis* (n = 22), *A. vaginae* (n = 10) к трем антибактериальным препаратам – метронидазолу, клиндамицину и нифурателу. Метронидазол и клиндамицин были выбраны, поскольку они на сегодняшний день являются стандартными препаратами для лечения БВ. Но в то же время известно, что после терапии этими препаратами частота рецидивов БВ достигает 40–70% в ближайшие 3–6 месяцев. Це-

лю исследование было оценить возможность применения нифуратела для лечения бактериального вагиноза. Микрофлора влагалища представляет собой сложную экосистему. Изменение влагалищной экосистемы является фактором риска для развития бактериального вагиноза. Существенную роль в развитии БВ играют *G. vaginalis* и *A. vaginae*.

Идеальный препарат для лечения БВ, с одной стороны, не должен оказывать влияние на нормальную микрофлору, с другой стороны, эффективно элиминировать бактерии условно-патогенной флоры. Известно, что метрони-



Профессор Джузеппе ТОНИ

Таблица 1. Результаты исследования *in vitro* чувствительности *Lactobacillus species*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* к метронидазолу, клиндамицину и нифурателу (Microbiology Laboratory, Unilabs SA, Швейцария)\*

mg/ml	Lactobacilli (n = 20)			Gardnerella vaginalis (n = 22)			Atopobium vaginae (n = 10)		
	MTZ	CL	NIF	MTZ	CL	NIF	MTZ	CL	NIF
< 0,125		19		4	20	3		10	
0,125									1
0,25						1			2
0,5						4			5
1		1			2	3			2
2						7			
4				1		4			
8			2	2			1		
16			1	6			2		
32				5			3		
64			1	1			2		
128				1			1		
256			2	1			1		
> 256	20		14	1					
MIC50	> 256	< 0,125	> 256	16	< 0,125	2	32	< 0,125	0,5
MIC50	> 256	< 0,125	> 256	128	< 0,125	4	128	< 0,125	1

\* MTZ – метронидазол; CL – клиндамицин; NIF – нифурател

## Симпозиум компании «Си Эс Си Лтд»

дазол и клиндамицин относятся к препаратам выбора для лечения бактериального вагиноза.

Доктор Д. Тони, основываясь на данных целого ряда исследований *in vitro* и *in vivo*, отметил более высокую эффективность клиндамицина по сравнению с метронидазолом, но при этом он обратил внимание присутствующим на способность клиндамицина угнетать физиологическую флору.

В своем исследовании *in vitro* он выбрал препарат нифурател в качестве альтернативного варианта двум стандартным средствам. Одним из основных преимуществ нифуратела, доказанных ранее, является отсутствие угнетения им физиологической флоры, в частности лактобацилл. «На протокольном уровне мы провели тестирование 20 штам-

мов лактобактерий, 22 штаммов *G. vaginalis* и 10 штаммов *A. vaginae*. Наши исследования проводились при помощи стандартных методов культивирования на агаровой среде. Критериями определения минимальной ингибирующей концентрации (МИС) явились критерии, установленные стандартными протоколами Института клинических и лабораторных стандартов», – пояснил Д. Тони.

Сводные результаты исследования показали высокую чувствительность 19 штаммов лактобацилл к клиндамицину, причем к его минимальным концентрациям ( $< 0,125$  мкг/мл), и весьма незначительную – к нифурателу (больше 256 мкг/мл); *G. vaginalis* – высокую чувствительность к клиндамицину, нифурателу и низкую чувствительность к ме-

тронидазолу (даже при МИС 50 = 16 мкг/мл); *A. vaginae* – высокую чувствительность к клиндамицину, нифурателу и высокую резистентность к метронидазолу (табл. 1).

«Результаты исследования, полученные *in vitro*, показали, что нифурател является эффективным препаратом в отношении *G. vaginalis* и *A. vaginae* и не угнетает лактобациллы, что является идеальным требованием для препарата, применяемого для лечения БВ. Данные исследования позволяют предположить, что нифурател является перспективным препаратом для лечения бактериального вагиноза. Однако его эффективность необходимо подтвердить в клинических исследованиях у женщин с БВ», – подчеркнул доктор Джузеппе Тони, завершая свое выступление.

### Современные подходы к диагностике и выбору препарата для лечения бактериального вагиноза



Профессор  
М.А. ГОМБЕРГ

Основными патологическими причинами выделений из влагалища являются трихомоноз, кандидоз, бактериальный вагиноз. «Труд-

ность заключается в том, что при трихомонозе и кандидозе существует четкий алгоритм лечения, а при бактериальном вагинозе четкого руководства к действию нет», – пояснил профессор М.А. ГОМБЕРГ (кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ). Идентификация одного патогенного микроорганизма не может объяснить сложного патогенеза БВ, что противоречит постулатам Коха, согласно которым каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать определенный микроорганизм. Данные о корреляции *A. vaginae* с БВ, исследование биоптатов из влагалища с использованием метода FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) показало, что клинический диагноз БВ сочетается с образованием бактериальных пленок на поверхности эпителия, а в этих биопленках более

90% приходится на *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Это позволило западным клиницистам пересмотреть методику лечения бактериального вагиноза, появились публикации, в которых авторы говорят о возможности использования препарата нифурател в терапии БВ. На основании ряда зарубежных исследований можно сделать следующие выводы: *A. vaginae* устойчивы к метронидазолу (МИС = 8–256 мкг/мл), но чувствительны к клиндамицину (МИС  $< 0,125$  мкг/мл) и нифурателу (МИС = 0,125–1 мкг/мл); клиндамицин подавляет нормальную флору влагалища, в то время как нифурател не влияет на нее.

Комбинация нифуратела с нистатином (Макмирор комплекс) обладает высокой антитрихомонадной, антибактериальной, антихламидийной и противогрибковой активностью. В предварительном исследовании по терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, комбинацией нифуратела с нистатином, проводимом под руководством профессора

# Макмирор

нифурател

# Макмирор Комплекс

нифурател + нистатин

- ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА
- РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ НОРМОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

*Лечение без рецидивов!*

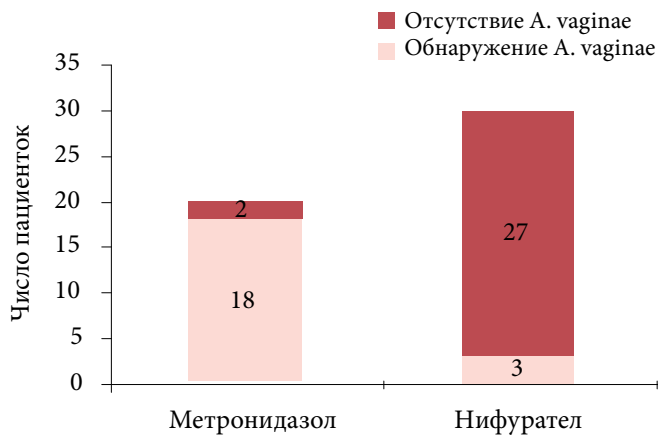


Регистрационное удостоверение:  
суппозитории - П N012638/01,  
крем - П N012638.02,  
таблетки - П N015307/01



**ESC** LTD  
"Си Эс Си" Лтд

115478, г. Москва,  
Каширское ш., 23  
Дом Ученых ОНЦ РАМН,  
2 этаж, к. А  
Тел.: (495) 324-9640, 324-9230  
Факс: (495) 324-5508, 324-9140  
[www.cscrussia.ru](http://www.cscrussia.ru)



**В группе 1** клиническое и бактериологическое излечение наблюдали в 27 (90%) из 30 случаев. У 3 пациенток полного клинического излечения не было, и во всех этих случаях при контрольном исследовании вновь обнаруживали *A. vaginae*.

**В группе 2** клиническое и бактериологическое излечение наблюдали лишь в 2 случаях из 20 (10%), и во всех случаях неудач терапии при контрольных исследованиях вновь находили *A. vaginae*.

*Рис. 2. Результаты терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с A. vaginae.*

М.А. Гомберга, приняли участие 42 пациентки в возрасте 18–50 лет. БВ был у 26 из них, а у 16 (61,5%) пациенток с бактериальным вагинозом методом ПЦР был верифицирован атопобиум. Этим больным назначали комбинацию нифуратела с нистатином по 1 свече в сутки в течение 8 дней, по окончании лечения клиника БВ разрешалась, что сопровождалось исчезновением *A. vaginae*.

Кроме того, М.А. Гомберг рассказал о результатах еще одного исследования: «Комбинация нифуратела с нистатином в терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*». «Цели исследования заключались в следующем: во-первых, оценить распространенность бактериального вагиноза, ассоциированного с *A. vaginae*, во-вторых, оценить эффективность комбинации нифуратела с нистатином (препарат Макмирор комплекс) при терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae*», –

уточнил профессор М.А. Гомберг. Всего было обследовано 197 женщин, отвечавших критериям включения/исключения, и 20 здоровых женщин, составивших контрольную группу. Специально для данного исследования был разработан мультипраймерный тест с количественным определением методом ПЦР в одном образце лактобацилл, гарднереллы и атопобиума. Диагноз БВ ставился по наличию трех из четырех критериев Амсела. Он был поставлен 148 из 197 пациенток, *A. vaginae* были обнаружены у 83 (56%) из 148 женщин. Больные были распределены на 2

группы методом рандомизации. В первой группе для лечения БВ использовался препарат Макмирор комплекс (по 1 вагинальной свече на ночь в течение 10 дней). Во второй – стандартная терапия метронидазолом (Флагил, 500 мг, по 1 свече на ночь в течение 10 дней). Оценку эффективности лечения проводили по результатам сопоставления клинической эффективности и бактериологических данных. Контрольное обследование проводилось не ранее, чем через неделю после окончания лечения, контроль излеченности методом ПЦР – не ранее, чем через месяц. В результате проведенной терапии БВ препаратом Макмирор комплекс клиническое и бактериологическое излечение наблюдалось в 90% случаев, а при лечении метронидазолом – лишь в 10% (рис. 2).

В результате проведенного исследования было показано, что при бактериальном вагинозе *A. vaginae* обнаруживали в 60% случаев, при этом в контрольной группе этот возбудитель не был выявлен ни разу. При БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, эффективность лечения комбинацией нифуратела с нистатином составила 90%, в то время как стандартная терапия метронидазолом оказалась неэффективна (излечение наблюдалось лишь в 10% случаев). Наличие нистатина в комбинации с нифурателом дает дополнительные преимущества при возможном сочетании БВ с кандидозом влагалища, а также для профилактики развития кандидозной суперинфекции в процессе лечения. ❀

*Вместо заключения.* Резюмируя выступления докладчиков, отметим: *Atopobium vaginae* ассоциирован с БВ, его правомочно рассматривать как дополнительный и весьма надежный маркер БВ; стандартная терапия метронидазолом при БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, малоэффективна; местное применение нифуратела способно приводить к элиминации *A. vaginae* и клиническому излечению БВ, ассоциированного этим возбудителем.