

Л.А. ОЗОЛИНЯ, д.м.н., профессор, К.Р. БОНДАРЕНКО, к.м.н., И.А. ЛАПИНА, к.м.н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА – ПРИОРИТЕТЫ И АКЦЕНТЫ

Нарушения влагалищного микробиоценоза проявляются различными заболеваниями и клиническими синдромами. При этом чаще всего дисбаланс микрофлоры влагалища манифестирует в виде бактериального вагиноза (БВ), патогенетически обусловленного вытеснением вагинальных лактобацилл условно-патогенными облигатными анаэробами. Основной проблемой, с которой сталкиваются врачи-клиницисты при лечении БВ, считается его склонность к частому рецидивированию. Так, по некоторым данным, у 30% пролеченных женщин рецидив БВ в среднем регистрируется в течение 3 мес., у 50% – в течение 6 мес. соответственно [1]. Но в связи с тем, что до настоящего времени не удалось установить этиологию указанного синдрома, унифицированная терапевтическая стратегия при рецидивах БВ не разработана и не включена в отечественные и зарубежные клинические рекомендации.

## Ключевые слова:

влагалищный микробиоценоз  
 бактериальный вагиноз  
 лактобациллы  
 pH вагинальной среды  
 L-аскорбиновая кислота

При этом известно, что ведущим эволюционно выработанным механизмом в сохранении гомеостаза в пределах вагинального биотопа является поддержание кислотно-основного равновесия в строго лимитированном диапазоне pH от 3,8 до 4,2. Обеспечение низких значений pH вагинальной среды функционально связано с метаболизмом влагалищных лактобацилл, которые в процессе жизнедеятельности производят ряд короткоцепочечных жирных кислот (молочную, масляную, уксусную и др.) из гликогена вагинального эпителия. В то же время смещение pH влагалища в «кислую» сторону создает оптимальные условия для колонизации влагалищного микробиоценоза самой же лактофлорой [2, 3].

Повышение pH вагинальной среды свыше 4,5 приводит к резкому снижению концентрации лактобацилл и заселению влагалища различными полимикробными ассоциациями и развитию БВ [4]. Последнее рассматривается в качестве патогенетического обоснования включения в стандартную терапевтическую схему БВ средств, влияющих на кислотно-основной баланс в вагинальном биотопе [5]. Наиболее перспективным лекарственным препаратом, снижающим pH влагалищной среды, считается Вагинорм-С<sup>®</sup>, который является ретардной формой L-аскорбиновой кислоты. Вагинорм-С<sup>®</sup> нашел широкое применение в мировой гинекологической практике в качестве лекарственного средства, используемого как для монотерапии БВ, так и в комплексном лечении в сочетании с антибиотиками. Накопленный клинический опыт применения L-аскорбиновой кислоты в коррекции

дисбаланса вагинальной микробиоты свидетельствует о высокой эффективности и безопасности его использования с минимальным количеством нежелательных побочных явлений. Однако в ряде случаев развитие таких побочных эффектов, как жжение или зуд во влагалище, увеличение объема влагалищных выделений, гиперемия, отечность вульвы, служат причиной отказа от дальнейшего лечения и в некоторой степени по известным причинам формирует недоверие к акушеру-гинекологу. Любая терапия бактериального вагиноза может быть связана с активацией инфекции, обусловленной дрожжеподобными грибами рода *Candida*, носительство которых до начала лечения не было установлено, что вызывает возникновение обозначенных побочных эффектов.

**Накопленный клинический опыт применения L-аскорбиновой кислоты в коррекции дисбаланса вагинальной микробиоты свидетельствует о высокой эффективности и безопасности его использования с минимальным количеством нежелательных побочных явлений**

Таким образом, результаты большинства исследований указывают на повышение эффективности патогенетической терапии БВ и удлинение периода ремиссии при использовании средств, направленных на снижение pH влагалищной среды. Очевиден тот факт, что для минимизации побочных явлений необходимо точно установить наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* в составе влагалищного микробиоценоза до начала терапии. Последнее даст возможность своевременно включить в терапевтические мероприятия при БВ антимикотические препараты.

В этой связи целью нашего исследования явилась сравнительная оценка эффективности стандартной тера-

пии БВ антибактериальными препаратами (метронидазолом или клиндамицином) и при дополнительном использовании L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®) в сочетании и без антимикотиков соответственно.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение года было проведено клинико-лабораторное обследование 122 небеременных женщин фертильного возраста (средний возраст  $29,0 \pm 3,2$  года) с БВ. Диагноз БВ был установлен на основании клинических данных, световой микроскопии мазка, полученного из заднего свода влагалища, определения реакции содержимого влагалища (рН-метрия влагалищного отделяемого производилась с помощью универсальных индикаторных тест-полосок (интервал 0–12; шаг 1,0), Lachema, Чехия). У всех пациенток исключали наличие возбудителей основных инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) с использованием мультиплексного набора реагентов «АмплиСенс-N.gonorrhoeae/C.trachomatis/M.genitalium/T.vaginalis-МУЛЬТИПРАЙМ-FL» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва. Для расширенной характеристики состояния микрофлоры влагалища использовали наборы реагентов серии Флороценоз, основанные на применении мультиплексной ПЦР в реальном времени, производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва («АмплиСенс-Флороценоз/Бактериальный вагиноз-FL»). Результаты указанного теста позволяли количественно охарактеризовать общее содержание бактерий, а также содержание лактобацилл, *G. vaginalis*, *A. vaginae*.

У 30 пациенток с БВ дополнительно определяли количественное содержание некоторых видов грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) во влагалище посредством тест-системы «АмплиСенс-Флороценоз/Кандиды-FL», основанной на ПЦР в реальном времени.

Женщины, принимавшие в последние две недели, предшествующие обследованию, антибиотики или использовавшие спринцевания и местно-действующие препараты (овули, суппозитории, вагинальные таблетки, тампоны и другие), были исключены из исследования.

Для сравнительной оценки эффективности терапии БВ в зависимости от схемы лечения все обследованные были разделены на 2 клинические группы сравнения. Первая группа включила 62 женщины, у которых были проведены терапевтические мероприятия по стандартной схеме в зависимости от присутствия в составе влагалищного микробиоценоза *A. vaginae*. В случаях отсутствия *A. vaginae* назначали метронидазол (вагинальные суппозитории по 500 мг два раза в день в течение 7 дней), а при наличии в материале *A. vaginae*, учитывая устойчивость указанного микроорганизма к метронидазолу, рекомендовали клиндамицин (вагинальные суппозитории по 100 мг один раз в день в течение 6 дней).

Вторая клиническая группа была сформирована из 60 женщин, которым после антибактериальной терапии,



## Вагинорм-С® Инновационный путь лечения дисбиоза влагалища

- ✓ Восстанавливает естественную кислую среду во влагалище
- ✓ Блокирует рост условно-патогенной флоры\*
- ✓ Способствует укреплению местного иммунитета\*\*
- ✓ Разрешен с первых дней беременности



Вагинорм-С®  
МНН: аскорбиновая кислота.

Регистрационный номер: ЛСР-005889/08

Лекарственная форма: таблетки вагинальные. Фармакологическое действие: снижает рН влагалища, ингибирует рост бактерий, и способствует восстановлению и поддержанию нормальных показателей рН и флоры влагалища. Таким образом, при снижении рН влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры. Показания: хронический или рецидивирующий вагинит (бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит), обусловленный анаэробной флорой (вследствие измененного рН влагалища). Для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов; кандидозный вульвавагинит. Применение при беременности и лактации: не противопоказано во время беременности и лактации. Способ применения и дозы: интравагинально, 1 вагинальную таблетку вводят во влагалище 1 раз вечером перед сном. Курс лечения – 6 дней. Возможны повторные курсы лечения. Курс терапии возможно продлить на более длительный срок. Побочные действия: препарат хорошо переносится. Очень редко – гиперчувствительность к одному из компонентов препарата. Редко возможно жжение или зуд во влагалище, усиление слизистых выделений, гиперемия, отечность вульвы. Передозировка: случаи передозировки не описаны. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: салицилаты стимулируют процесс выведение витамина С из организма. Эстрогены улучшают биодоступность витамина С. Витамин С снижает активность антикоагулянтов. Особые указания: препарат не угнетает рост грибковой флоры влагалища. Такие проявления, как жжение и зуд, могут быть обусловлены сопутствующей грибковой инфекцией. Перерывы в применении Вагинорма-С в связи с менструальными кровотечениями не обязательны. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: без рецепта. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Имеются противопоказания, перед применением проконсультируйтесь со специалистом. ИМП от 30.07.2010.

\* Инструкция по применению от 30.07.2010.

\*\* Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. – Гинекология, том 12, №6, с. 38-41.

ООО «Эбботт Лабораториз»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, строение 1,  
бизнес-центр «Метрополис», 6 этаж  
Тел./факс: (495) 258 42 80/81  
www.abbot-russia.ru

**Abbott**  
A Promise for Life  
RUUCN145787  
09.07.2014

ЛСР-005889/08 от 23.07.2008

На правах рекламы

основанной на обозначенных выше принципах, дополнительно применяли интравагинальное введение L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®), вагинальные таблетки по 250 мг один раз в сутки в течение 6 дней.

Для определения частоты встречаемости побочных эффектов, связанных с дрожжеподобными грибами рода *Candida* при лечении L-аскорбиновой кислотой, женщины второй клинической группы методом простой случайной выборки были распределены на две подгруппы. В первой

**Включение в терапевтическую схему БВ L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®) способствует стойкому восстановлению влагалищной микрофлоры на протяжении длительного периода по сравнению с монотерапией антибактериальными препаратами**

подгруппе (30 женщин) идентификация во влагалище возбудителей кандидозного вульвовагинита не проводилась, а во второй подгруппе (30 женщин) предварительно количественно определяли уровень колонизации влагалища грибами рода *Candida*. В случаях выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* во второй подгруппе после антибактериальной терапии назначали антимикотические препараты в зависимости от выделенных видов с последующим интравагинальным введением L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®), при отсутствии колонизации влагалища дрожжеподобными грибами антимикотики не применяли.

Контрольное клинико-лабораторное исследование осуществляли через 21–28 суток, 3 и 6 мес. после окончания лечения, при этом учитывали жалобы, данные объективного гинекологического осмотра, оценка состояния микрофлоры влагалища проводилась по результатам световой микроскопии препаратов влагалищного отделяемого, по спектру и количеству выделенных микроорганизмов ПЦР в реальном времени и с помощью рН-метрии влагалищной среды.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью современного пакета прикладных программ. Вычисляли среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку (S<sub>д</sub>). Производили расчет показателей структуры (в %). Для сравнения долевых показателей (%) использовали критерий – угловое преобразование Фишера (тф). Для проверки гипотез использовали показатели, выдаваемые расчетными модулями программы. Для выявления связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r<sub>s</sub>). Характер взаимосвязи признаков оценивали по общепринятым методикам.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Женщины двух сравниваемых групп статистически значимо не отличались между собой по возрасту, социальному, семейному статусу, материальному положению, акушерско-гинекологическому анамнезу, методам кон-

трацепции, а также по степени выраженности и частоте встречаемости клинико-лабораторных симптомов БВ и составу микробных ассоциаций.

Клинико-лабораторное обследование женщин обеих сравниваемых групп до начала терапевтических мероприятий показало, что 86% (105) пациенток предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей. На наличие «специфического» запаха выделений указывали 51% (62) больных. «Ключевые» клетки как патогномичный лабораторный признак БВ были обнаружены при микроскопии 95% (116) мазков влагалищного отделяемого, при этом рН влагалищной среды составлял в среднем  $5,16 \pm 0,06$ .

В результате исследования влагалищного материала с помощью ПЦР в реальном времени было установлено, что общее содержание бактерий при БВ варьировал от 7 до 9 lg КОЕ/мл и составлял в среднем  $8,2 \pm 1,32$  lg КОЕ/мл. Наличие лактобацилл регистрировали в 65% (79) образцов материала. Среднее содержание *Lactobacillus* spp. у женщин с БВ составляло  $3,53 \pm 0,56$  lg КОЕ/мл. По результатам количественной ПЦР наличие ассоциации *G. vaginalis* и *A. vaginae* регистрировали в 76% (86) случаев, что служило основанием для назначения указанным пациенткам клиндамицина в виде суппозитория на первом этапе лечения.

По итогам обследования (табл. 1), проведенного через 21–28 суток после окончания терапии, было выявлено, что антибактериальное лечение БВ в первой клинической группе было неэффективно в 9,7% (6) случаев, в то время как во второй группе сравнения в 95% (57) случаев отмечалась полная нормализация влагалищной микрофлоры (p < 0,05).

Через 3 мес. после окончания лечения БВ рецидивировал у 27,4% (17) женщин первой клинической группы и, соответственно, у 10,0% (6) второй клинической группы (p < 0,05). По нашим данным, у каждой третьей пациентки первой клинической группы в течение 6 мес. вновь был диагностирован БВ, что было статистически значимо выше частоты рецидивов в группе пациенток, получавших местную терапию L-аскорбиновой кислотой (Вагинорм-С®), у которых рецидив БВ регистрировали только в 11,6% (7) случаев (p < 0,05).

Показатель общей бактериальной обсемененности влагалищного микробиоценоза нарастал в динамике наблюдения в обеих группах сравнения (табл. 2). При этом через 3 и 6 мес. после лечения уровень колонизации условно-патогенными микроорганизмами влагалища был достоверно ниже в группе пациенток, которые применяли интравагинальные таблетки L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®). Межгрупповые статистически значимые отличия в содержании *Lactobacillus* spp. в вагинальном биотопе были впервые обнаружены через 3 мес. после лечения и характеризовались относительно более низкими значениями концентрации лактофлоры в первой группе ( $5,7 \pm 2,3$  lg КОЕ/мл) по сравнению со второй ( $7,1 \pm 1,2$  lg КОЕ/мл). Относительно высокий уровень лактофлоры во влагалищном биотопе женщин, в лечении которых применяли наряду с антибактериальной терапией таблетки

L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®), обеспечивал колонизационную резистентность слизистой влагалища, угнетая избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов. Так, содержание *G.vaginalis* и *A.vaginae* через 3 и 6 мес. после лечения было достоверно выше в первой группе сравнения, где применялись только антибактериальные препараты.

Таким образом, патогенетическая терапевтическая стратегия при БВ, основанная на снижении pH влагалищной среды, обеспечивала более стойкий и продолжительный лечебный эффект от антибактериальных препаратов, что препятствовало возникновению рецидивов БВ на протяжении 6 мес. у подавляющего большинства обследуемых пациенток.

Тем не менее во второй клинической группе почти в 12% случаев БВ рецидивировал в течение 6 мес., несмотря на проведение двухэтапной терапии. Как указывалось ранее, женщины второй группы были разделены на 2 подгруппы по 30 человек, в одной из которых после антибактериальной терапии провели обследование на носительство грибов рода *Candida* (вторая подгруппа). Среди женщин второй подгруппы второй клинической группы обнаружение грибов рода *Candida* в клинически значимых концентрациях (свыше  $10^3$  КОЕ/мл) наблюдалось в 23% (7) образцов, при среднем содержании  $3,1 \pm 0,31$  lg КОЕ/мл. Во всех случаях был выделен вид *C. albicans*. Всем 7 пациенткам после антибактериальной терапии было проведено лечение антимикотиком (флуконазол в виде капсул перорально 150 мг однократно). В результате проведенной комплексной терапии, включающей антибактериальные препараты, антимикотики (при необходимости), L-аскорбиновую кислоту, в указанной подгруппе был выявлен единственный случай БВ через 6 мес.

Анализ данных показал, что 20% (6) женщин первой подгруппы отказались от лечения на 1–4-й день введения L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®) в связи с появлением нежелательных вагинальных симптомов, среди которых преобладали зуд, жжение, повышение объема влагалищных выделений, обусловленных, вероятно, своевременно не диагностированным кандидозным вульвовагинитом. Это подтверждает целесообразность обязательной идентификации грибов рода *Candida* при лечении бактериального вагиноза, что позволяет при необходимости назначить противогрибковые препараты (после антибактериальной терапии) и предупредить тем самым развитие нежелательных явлений.

Включение в терапевтическую схему БВ L-аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С®) способствует стойкому восстановлению влагалищной микробиоты на протяжении длительного периода по сравнению с монотерапией антибактериальными препаратами.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK et al. The association of *Ato-pobium* vaginae and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J. Infect. Dis.*, 2006, 194: 828-836.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. МИА. М., 2012.
3. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А., Бондаренко В.М. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции. *Акуш. и гинек.*, 2014, 8: 127-132.
4. Schewebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Diseases*, 2014, Aug., 1, 210(3): 338-45.
5. Bohbot JM, Leparqneur JP. Bacterial vaginosis in 2011: a lot of questions remain. *Gynecol, Obstet*, 2012, Jan., 40(1): 31-6.

**Таблица 1. Динамика выявления клинико-лабораторных симптомов бактериального вагиноза после лечения**

Клинико-лабораторные признаки	Частота выявления клинико-лабораторных признаков, % (абс.)					
	Через 21–28 суток после лечения		Через 3 месяца после лечения		Через 6 месяцев после лечения	
	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)
Наличие обильных влагалищных выделений	6,7% (4)	5,0% (3)	27,4% (17)	10,0% (6)	30,6% (19)	10,0% (6)*
«Специфический» запах	9,7% (6)	0,0% (0)*	13,0% (8)	1,7% (1)*	21,0% (13)	6,7% (4)*
pH содержимого влагалища более 4,5	6,4% (4)	1,7% (1)	16,1% (10)	3,4% (2)*	27,4% (17)	10,0% (6)*
Ключевые клетки	1,6% (1)	0,0% (0)	9,7% (6)	8,3% (4)	33,9% (21)	11,6% (7)*

\* Статистически значимые отличия от первой клинической группы (p < 0,05).

**Таблица 2. Оценка состояния вагинального микробиоценоза после лечения по данным ПЦР в реальном времени**

Вид микроорганизма	Средняя концентрация бактерий (M ± S <sub>g</sub> ), lg КОЕ/мл					
	Через 21–28 суток после лечения		Через 3 месяца после лечения		Через 6 месяцев после лечения	
	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)	I группа (n = 62)	II группа (n = 60)
Общая бактериальная масса	6,8 ± 2,2	6,9 ± 1,3	7,2 ± 1,2	6,7 ± 1,5*	7,8 ± 2,1	6,9 ± 1,4**
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,9 ± 1,2	6,0 ± 2,3	5,7 ± 2,3	7,1 ± 1,2***	5,2 ± 1,2	6,6 ± 1,9***
<i>A. vaginae</i>	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,5	2,1 ± 0,1	1,6 ± 0,2***	3,2 ± 1,1	2,8 ± 0,4**
<i>G. vaginalis</i>	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,9 ± 0,2	1,9 ± 0,3***	3,4 ± 1,5	2,9 ± 0,9*

\* Статистически значимые отличия от первой клинической группы (p < 0,05).

\*\* Статистически значимые отличия от первой клинической группы (p < 0,01).

\*\*\* Статистически значимые отличия от первой клинической группы (p < 0,001 и менее).