



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?

Функция 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*¹, а в 1999 г. Джовита М. Родригес (Jovita M. Rodriguez) и соавт. описали *Atopobium vaginae*², 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-

¹ 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.

² 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

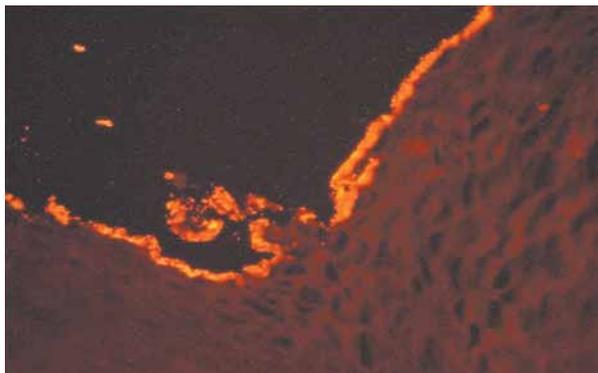


Рис. 1. Ассоциация *Atopobium v. u Gardnerella v.* в виде биопленки при бактериальном вагинозе (метод FISH)

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

Бактериальный 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!

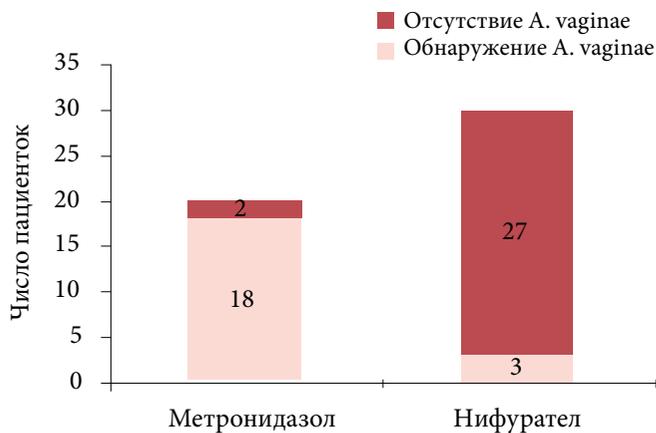


Регистрационное удостоверение:
суппозитории - П N012638/01,
крем - П N012638.02,
таблетки - П N015307/01



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



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 *A. vaginae*, малоэффективна; местное применение нифуратела способно приводить к элиминации *A. vaginae* и клиническому излечению БВ, ассоциированного этим возбудителем.