

А.В. МУРАШКО, д.м.н., профессор, А.А. МУРАШКО

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

# БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Бактериальный вагиноз (БВ) – одна из наиболее распространенных инфекционных патологий женщин детородного возраста. Бактериальный вагиноз – это состояние, при котором нормальная микрофлора влагалища, представленная в основном лактобактериями, заменяется многочисленной анаэробной и другой условно-патогенной флорой. Установлена связь дисбактериоза с такими осложнениями, как разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, инфекции хориона, амниона, околоплодных вод, внутриутробная гибель плода. Это говорит о необходимости проведения скрининга бактериального вагиноза и его лечения до наступления беременности.

## Ключевые слова:

бактериальный вагиноз  
микрофлора  
лактобактерии  
диагностика, лечение

## МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА

Нормальная микрофлора влагалища женщины репродуктивного возраста содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, при этом 95–98% всех микроорганизмов представлено лактобактериями, среди которых 96% являются  $H_2O_2$ -продуцирующими штаммами [1]. К нормальной вагинальной микрофлоре относят даже генитальные микоплазмы в титре  $<10^4$  КОЕ/мл и грибы рода *Candida* в количестве, не превышающем  $10^3$  КОЕ/мл. По некоторым данным, *Atopobium vaginae* также является представителем нормофлоры, однако этот микроорганизм недостаточно изучен и чаще встречается у женщин с бактериальным вагинозом [2, 3].

В свою очередь, микрофлора беременных отличается от таковой у небеременных женщин фертильного возраста. Отмечается значительное преобладание *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. Jensenii* и уменьшение численности других микроорганизмов. Также микрофлора влагалища беременных обладает большей стабильностью и резистентностью [4, 5].

В процессе эволюции сформировались механизмы биологической защиты половых органов к возможному воздействию различных патогенных факторов, в т. ч. и инфекционных агентов. К ним относятся: сомкнутое состояние половой щели, локальная независимая система выработки антител против некоторых бактерий шейки матки, кислая среда влагалища. Лактобактерии участвуют в образовании экологического барьера, обеспечивая колонизационную резистентность, продуцируют  $H_2O_2$ , лизоцим, бактерицины, но основным механизмом является их способность к кислотообразованию. Молочная кислота образуется в результате деструкции гликогена эпи-

телиа, определяет кислую реакцию ( $pH < 4,5$ ) и является в таких условиях мощным микробицидом, способным предотвратить развитие урогенитальной инфекции [6].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ БВ

Бактериальным вагинозом (БВ), по различным данным, болеют около 30% женщин [7]. Среди беременных распространенность БВ составляет от 15 до 46% [8]. К факторам риска формирования БВ относят курение, низкий социальный статус, лечение антибиотиками, беспорядочные половые связи. При этом бактериальным вагинозом редко болеют девочки в пубертатном периоде и женщины в постменопаузе (после 50 лет), что подтверждает большое значение гормональных факторов в его происхождении [9, 10].

Этиологическими факторами наиболее часто являются *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella*, *Peptostreptococcus* и *Bacteroides spp.* [11, 13]. Основное значение в развитии БВ долгое время придавали *G. vaginalis*, выделяемой в 92% случаев из нижних половых путей. Однако вирулентные штаммы *G. vaginalis* и механизм развития БВ еще предстоит определить. Ряд авторов придерживается мнения, что *G. vaginalis*, вызывая воспаление, создает условия для распространения облигатных анаэробов [11, 12]. Кроме того, в последние 10 лет методом ПЦР были выявлены новые микроорганизмы – *Atopobium vaginae*, которые более специфичны для БВ, чем *G. vaginalis*, а также виды *Leptotrichia*, *Megasphaera*, неизвестные ранее виды рода *Clostridium* [4]. Отсутствие животной модели *G. vaginalis*-ассоциированной инфекции также делает ее роль в развитии БВ неясной [13]. Считают, что БВ может развиваться на фоне снижения местного иммунитета, изменения свойств лактобактерий (превалирование штаммов лактобактерий, не продуцирующих  $H_2O_2$ ) и по ряду других причин. На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что БВ – полиэтиологичное заболевание.

## КЛИНИКА

Классическим симптомом БВ является запах, описываемый как рыбный. Это связано с продукцией аминов

(в т. ч. триметиламина, путресцина и кадаверина) анаэробными бактериями. С ростом pH амины испаряются сильнее, в связи с этим пациентки отмечают усиление запаха при защелачивании среды, например после полового акта, во время менструаций. Большое количество выделений из влагалища – наиболее частый, но менее специфичный симптом. Рыбный запах, выделения из влагалища встречаются в 70–90% пациентов с БВ, однако эти же симптомы отмечались у 57% женщин без БВ, что указывает на их неспецифичность. Важным обстоятельством представляется наличие у 45% пациенток БВ жалоб на симптомы раздражения (жжение, зуд, боль), что более характерно для вагинитов и может ввести в заблуждение относительно диагноза. Таким образом, для подтверждения диагноза необходимо проводить дополнительные исследования. Более того, исследования с использованием рутинного скрининга показали, что в 50% случаев БВ протекает бессимптомно [7, 14, 15].

## ДИАГНОСТИКА БВ

Основным способом клинической диагностики является метод Амселя [16]. Диагноз БВ может быть поставлен на основании 3 из 4 критериев, предложенных R. Amsel: 1) повышение pH влагалищного отделяемого >4,5; 2) патологический характер влагалищных выделений; 3) положительный аминный тест (рыбный запах); 4) выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании неокрашенных и окрашенных по Граму мазков. Для выявления этих критериев существуют экспресс-тесты: FemExam (исследование на триметиламин и измерение pH), перчатки для измерения pH самой пациенткой, BVBlue (измерение сиалидазной активности), Pip Activity TestCard (измерение пролин-аминопептидазной активности) [8].

В научном сообществе микробиологический метод считается предпочтительным, поскольку около 50% БВ протекают бессимптомно. Микробиологическая диагностика основана на окрашивании мазков по Граму и оценивается по шкале Nugent, которая отражает преобладающую флору: нормальная (0–3 балла), промежуточная (4–6 баллов) и БВ (7–10 баллов). К лабораторным методам относятся также метод Айсона – Хэя, метод, основанный на критериях ВОЗ, и ПЦР-метод. Метод, основанный на ПЦР, дает возможность определения качественного и количественного состава микрофлоры в реальном времени. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет выявлять анаэробную флору, и в частности *Atopobium vaginae*, чья роль в развитии БВ активно дискутируется [13, 17].

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Одной из основных проблем больных БВ является повышение восприимчивости к другим ИППП. В исследованиях доказана связь между БВ и ВИЧ. В отсутствие лактобактерий в микрофлоре влагалища риск заражения ВИЧ-инфекцией увеличивается в 2–3,7 раза, риск зара-

жения гонореей – в 1,7 раза, восприимчивость к вирусу герпеса II типа повышается в 2,1 раза [18]. Терапия метронидазолом снижает риск заболевания хламидийной инфекцией, но не другими ИППП.

При БВ увеличивается риск инфекции после операции на органах малого таза. Так, было показано, что воспалительные заболевания органов малого таза осложнили течение послеоперационного периода у 11,2% женщин, получавших плацебо по поводу сопутствующего БВ. Прием метронидазола в течение 10 дней в такой же ситуации снизил число ВЗОМТ до 3,8%.

Среди женщин, принимавших метронидазол либо плацебо в течение 10 дней перед операцией, обнаружили у 3,8% женщин группы, принимавшей метронидазол, по сравнению с 11,2% плацебо-группы. В других исследованиях показано 5,6-кратное увеличение риска развития инфекционных осложнений при определении ключевых клеток во влагалищных мазках перед операцией [18].

БВ связывают с 6-кратным увеличением риска послеродового эндометрита после операции кесарева сечения. Применение метронидазола снижает риск постоперационного эндометрита у женщин с или без БВ [14].

**Микрофлора беременных отличается от таковой у небеременных женщин фертильного возраста. Отмечается значительное преобладание *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. Jensenii* и уменьшение численности других микроорганизмов. Также микрофлора влагалища беременных обладает большей стабильностью и резистентностью**

БВ увеличивает риск внебольничных воспалительных заболеваний органов малого таза, хронического эндометрита, может быть причиной аномальных маточных кровотечений, цистита [14].

Множество исследований выявили связь между БВ во время беременности и ее неблагоприятными исходами (преждевременные роды, низкий вес при рождении, преждевременный разрыв плодных оболочек, послеродовой эндометрит, интраамниальная инфекция). К сожалению, лечение БВ во время беременности не было эффективным в профилактике этих неблагоприятных исходов [14, 19]. Ведение больных с БВ остается важным вопросом и, скорее всего, разрешится только с установлением точных механизмов патогенеза. Исследование генетических факторов, влияющих на развитие осложнений БВ, дало определенные результаты. К примеру, более редкий из 2 аллелей полиморфизма в промоторе фактора некроза опухоли  $\alpha$  связан с повышенным риском преждевременных родов. У женщин с этим аллелем и БВ риск развития преждевременных родов выше в 2–2,5 раза. На данный момент нет четких рекомендаций по лечению БВ во время беременности, за исключением применения метронидазола, способствующего регрессии симптоматики БВ [19].

## ЛЕЧЕНИЕ

Осознание значимости развития анаэробной микрофлоры в целом, а не только *G. vaginalis* дало возможность вступить в современную эпоху лечения БВ. Отличительной чертой БВ являются несовершенство как диагностических критериев, так и тактики лечения, а также часто неверная дифференциальная диагностика БВ и вагинитов. В связи с этим БВ не является частым диагнозом в клинической практике.

Исследования показали неэффективность применения доксицилина и ампициллина внутрь, сульфаниламидов интравагинально, в то же время применение метронидазола внутрь два раза в день в течение 7 дней демонстрирует эффективность в краткосрочном периоде в 99% случаев и в 84% в долгосрочном периоде. Сопоставимую эффективность показывает клиндамицин при приеме внутрь [22].

Метронидазол – нитроимидазол, активный в отношении анаэробных микроорганизмов и простейших. Применяется перорально в виде таблеток или местно в виде суппозитория и гелей. Тинидазол (химический аналог метронидазола) более предпочтителен в лечении БВ, т. к. имеет лучшую фармакокинетику и более длительный период полувыведения [21, 23]. Применение ампициллина не показано из-за появления ампициллин-резистентных штаммов и его бактериостатического действия в отношении лактобактерий [18].

Для лечения БВ активно применяются препараты местного действия. Среди гелей предпочтительны средства, содержащие молочную кислоту. Комбинированные препараты гелей с молочной кислотой и метронидазолом показали высокие результаты в виде быстрой реколонизации лактобактериями и снижения частоты рецидивов [22]. При использовании клиндамицина, метронидазола интравагинально наблюдается улучшение на 21–30-й день, однако при этом происходит эрадикация всей флоры, чувствительной к выбранному антибиотику, и по окончании антибиотикотерапии требуются препараты, способствующие колонизации среды лактобактериями.

К сожалению, к антимикробным средствам часто формируется устойчивость анаэробной флоры, что обуславливает необходимость поиска альтернативных методов лечения.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья (ВОЗ). Молочнокислые бактерии играют важную роль в торможении роста, адгезии и распространении патогенных микроорганизмов. Колонизационная резистентность пробиотиков обеспечивается созданием биопленок на слизистой влагалища и конкурентными отношениями за питательные вещества и рецепторы с патогенными организмами. Помимо этого, лактобактерии продуцируют  $H_2O_2$ , играющую роль бактерицидного агента, а также молочную кислоту, закисляющую среду, благодаря чему создаются неблагоприятные условия для роста патогенной флоры.

Таким образом, к критериям отбора пробиотиков относят: возможность продуцировать  $H_2O_2$  и молочную кислоту, а также способность к адгезии к эпителиальному слою [26].

Доказательства снижения количества лактобактерий при БВ привели к концепции заместительной терапии для восстановления нормальной микрофлоры влагалища. В качестве пробиотиков преимущественно рассматриваются некоторые штаммы *L. rhamnosus*, *L. reuteri* и *L. crispatus* [24]. Были проведены рандомизированные исследования относительно сравнения эффективности лечения вагинальными пробиотиками и вагинальным метронидазолом. Схема лечения пробиотиками, содержащими *L. rhamnosus* и *L. reuteri*, применяемыми ежедневно перед сном в течение 5 дней, оказалась более эффективной, чем применение метронидазола интравагинально дважды в день в течение 5 дней. Наблюдалась значительная регрессия симптомов БВ в 15-дневный срок у 85% женщин, принимавших пробиотики, против 45%, принимавших лишь метронидазол [27]. Схожие результаты были получены при сравнении двухкомпонентной схемы лечения тинидазолом с пробиотиками против монокомпонентной схемы [28, 29].

**Для лечения БВ активно применяются препараты местного действия. Среди гелей предпочтительны средства, содержащие молочную кислоту**

Проводилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по сравнению эффективности терапии вагинальным кремом 2%-ного клиндамицина ежедневно в течение 7 дней и последующим интравагинальным применением пробиотиков (введение в течение 10 дней, в течение трех менструальных циклов) со схемой лечения вагинальным кремом 2%-ного клиндамицина и последующим применением плацебо. По завершении 1-го месяца наблюдения показатель излечения составил 64% в группе пациенток, получавших пробиотики, и 78% в группе плацебо; различия не достигли статистической значимости. В конце исследования (6 мес. наблюдения) показатель излечения составил 65% в группе пробиотиков и 46% в группе плацебо (статистически достоверно) [29]. Исследование показало, что дополнительное лечение молочнокислыми бактериями не улучшает эффективность терапии БВ в течение первого месяца лечения, но удлиняет время до рецидива в долгосрочной перспективе. Применение монотерапии пробиотиками в качестве профилактики рецидива также имело успех относительно группы плацебо (спустя 2 мес. после окончания лечения рецидив отмечен в 16% в группе пробиотиков и в 45% в группе плацебо) [25].

БВ характеризуется повышением pH влагалищного отделяемого, что побуждает предложить использование средств, закисляющих среду. Применение закисляющих влагалищную среду средств, например аскорбиновой кислоты, создает благоприятную среду для роста лакто-

бактерий и неблагоприятные условия для патогенных микроорганизмов. Быстрое снижение pH во влагалище способствует разрушению биопленки, что улучшает эффективность антибактериальной терапии. Исследования показали, что применение монотерапии закисляющими средствами (5 мл геля уксусной кислоты интравагинально дважды в день в течение 7 дней) не имело преимуществ в эффективности перед плацебо-группой. Однако их применение в сочетании с метронидазолом перорально (500 мг два раза в день в течение 5 дней) показало лучшие результаты в сравнении с монотерапией метронидазолом, в т. ч. в виде снижения частоты рецидивов [30, 31].

Современная тактика лечения БВ основана на применении антибиотиков, которые позволяют добиться высокой эффективности в краткосрочной перспективе, однако в долгосрочной перспективе частота возникновения рецидивов при антибиотикотерапии превышает 50%. Это говорит о необходимости профилактики рецидивов БВ средствами, стимулирующими колонизацию слизистой влагалища лактобактериями. Таким образом, исходя из результатов исследований, может быть оправданно применение схем *антибиотик – пробиотик* либо *антибиотик-закисляющее средство* для лечения и профилактики рецидивов БВ.

## ПОДВОДА ИТОГИ

- Развитие БВ сопровождается исчезновением  $H_2O_2$ -продуцирующих штаммов лактобацилл и массивным ростом анаэробной флоры. Поиски одного определенного этиологического агента не увенчались успехом.
- Распространенность БВ составляет примерно 30% среди женщин репродуктивного возраста.
- При БВ увеличивается риск таких осложнений, как воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, маточные кровотечения.
- «Золотой стандарт» диагностики – наличие 3 из 4 критериев Амселя:
  - повышение pH влагалищного отделяемого  $>4,5$ ;
  - патологический характер влагалищных выделений;
  - положительный аминный тест (рыбный запах);
  - выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании неокрашенных и окрашенных по Граму мазков.
- Современные рекомендации лечения включают курс антибиотикотерапии (тинидазол, метронидазол) с последующей профилактикой рецидивов пробиотиками либо препаратами, снижающими кислотность вагинальной среды (аскорбиновая кислота).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Гродницкая Е.Э. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011. 1.
2. Карапетян Т.Э. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование). *Акушерство и гинекология*, 2010. 4: 59–63.
3. Кира Е.Ф. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2012. 7: 59–66.
4. Trauma JP, Pascal KE, Zimmerman J, Self MJ, Mordechai E, Adelson ME. Rapid detection of Atopobium vaginae and association with organisms implicated in bacterial vaginosis. *Mol Cell Probes*, 2008. 22: 96–102.
5. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genom*, 2010. 11: 488.
6. Кира Е.Ф. Нетрансмиссивные инфекции – новые болезни цивилизации? *Акушерство и гинекология*, 2008. 5: 61–66.
7. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol*, 2007. 109: 114–120.
8. Кулаков В.И. Практическая гинекология: клинические лекции / под ред. акад. ПАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. 4-е изд., доп. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. 752 с.
9. Ryckman KK, Simhan HN, Krohn MA, Williams SM. Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes. *Mol Hum Reprod*, 2009. 15: 31–7.
10. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res*, 2012. 160: 267–282.
11. Nam H, Whang K, Lee Y. Analysis of vaginal lactic acid producing bacteria in healthy women. *J Microbiol*, 2007. 45: 515–20.
12. Hillier S. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis. *N Eng J Med*, 2005. 353: 1886–7.
13. Menard JP, Fenollar F, Henry M, Bretelle F, Raoult D. Molecular quantification of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*, 2008. 47: 33–43.
14. Darwish A, Elshar EM, Hamadeh SM, Makarem MH. Treatment options for bacterial vaginosis in patients at high risk of preterm labor and premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007. 33: 781–7.
15. Ворошилина Е.С. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ. *Микробиология*, 2011. 13: 70–74.
16. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*, 1983. 74: 14–22.
17. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 2005. 353: 1899–911.
18. Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol*, 2009. 2: 28–37.
19. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, Bracaglia M, Ianniello F, Caruso A, Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. 281: 589–600.
20. Mitchell CM, Hitti JE, Agnew KJ, Fredricks DN. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: Impact on fastidious bacteria. *BMC Infect Dis*, 2009. 9: 89.
21. Dickey LJ, Nailor MD, Sobel JD. Guidelines for the treatment of bacterial vaginosis: Focus on tinidazole. *Ther Clin Risk Manag*, 2009. 5: 485–9.
22. Decena DC, Co JT, Manalastas RM, Jr, Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006. 32: 243–51.
23. Schwabke JR, Desmond RA. Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204: 211.e1–e6.
24. Anukam K, Reid G. Probiotics: 100 years (1907–2007) after Elie Metchnikoff's Observation. *Kingsley C Anukam*, 2008: 21.
25. Delia A, Morgante G, Rago G, Musacchio MC, Petraglia F, De Leo V. Effectiveness of oral administration of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19 in association with vaginal suppositories of Lactobacillus acidophilus in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis. *Minerva Ginecol*, 2006. 58: 227–31.
26. Mclean N, Rosenstein IJ. Characterisation and selection of a Lactobacillus species to recolonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol*, 2000. 49: 543–52.
27. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Microb Infect*, 2006. 8: 1450–4.
28. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol*, 2009. 55: 133–138.
29. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health*, 2008. 8: 3.
30. Holley RL, Richter HE, Varner RE, Pair L, Schwabke JR. A randomized, double-blind clinical trial of vaginal acidification versus placebo for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*, 2004. 31: 236–238.
31. Simoes JA, Bahamondes LG, Camargo RP, et al. A pilot clinical trial comparing an acid-buffering formulation (ACIDFORM gel) with metronidazole gel for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 61: 211–217.