

Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные

Д.м.н., проф. М.А. ГОМБЕРГ

Bacterial vaginosis and associated new infections

M.A. GOMBERG

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. Ю.Н. Перламуртов) Московского государственного медико-стоматологического университета

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, возбудители, *Atopobium vaginae*, клиндамицин, метронидазол.

Key words: bacterial vaginosis, causative agents, *Atopobium vaginae*, clindamycin, metronidazole.

Когда речь идет о бактериальном вагинозе (БВ), то прежде всего надо иметь в виду чрезвычайно высокую распространенность этого заболевания. Ведь около 30% патологических выделений из влагалища у женщин связаны именно с БВ [15]. Это означает, что миллионы женщин ежегодно обращаются к врачам с такой патологией [18]. Частота БВ зависит в большой степени от обследованного контингента, возраста, социального положения, времени сексуального дебюта, но, как правило, это заболевание диагностируют у женщин, живущих активной половой жизнью. Зависимости от сопутствующих урогенитальных инфекционных заболеваний при этом нет. Известно, что среди женщин, обращающихся для обследования на ИППП, БВ регистрируют примерно с такой же частотой, как и среди женщин, обращающихся по поводу беременности. Проблемы, связанные с БВ, доставляют множество неудобств для пациенток. Причем речь идет не только о наличии обильных выделений с неприятным запахом как таковых, что само по себе доставляет пациенткам беспокойство, но доказано также, что БВ может сопровождаться осложнениями беременности и родов [12], благоприятствовать развитию воспалительных заболеваний органов малого таза [14] и способен облегчать попадание в организм ВИЧ [13]. Полимикробная причина развития БВ выделяет эту патологию из обширного ряда инфекционных заболеваний человека. На самом деле, при БВ нарушается один из основополагающих постулатов медицины, сформулированный еще Робертом Кохом в XIX веке. Согласно этим знаменитым постулатам Р. Коха, каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать определенный микроорганизм, его вызывающий [10]. Даже заразность БВ для полового партнера не доказана, хотя никаких сомнений в инфекционной причине заболевания нет [2]. В этой связи следует напомнить, что БВ не относится к ИППП.

Диагностика БВ. Чем большие успехи в определении возбудителей БВ были достигнуты с появлением новейших методик, тем больше загадок создает это заболева-

ние, при котором обнаруживаются самые разные возбудители. Ни для одного из этих микроорганизмов этиологическая роль в качестве единственной причины развития заболевания так и не была доказана. Чаще всего с БВ ассоциируют *Gardnerella vaginalis* (H. Gardner, C. Dukes, 1955) и *Mobiluncus curtisii* (C. Spiegel и соавт., 1983), но эти микроорганизмы никак нельзя признать маркерами БВ, поскольку их можно обнаруживать и у здоровых женщин. Например, *G. vaginalis* обнаруживали у 50–60% здоровых женщин в отсутствии всяких признаков БВ [10, 16]. Появление методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, очень плохо поддающиеся культивированию. Так, в работе D. Fredricks и соавт. [10] с помощью бактериоспецифического определения в ПЦР 16S rДНК, анализа клонов и флуоресцентной гибридизации *in situ* сравнивали микробный спектр в содержимом влагалища у здоровых женщин и у пациенток с БВ. Оказалось, что у здоровых женщин встречались всего от 1 до 6 видов бактерий (филотипов) в каждом образце (в среднем — 3,3), причем преобладали лактобактерии (83–100% клонов), в то время как у женщин с БВ наблюдали значительно большее разнообразие микроорганизмов (от 9 до 17 в образце, в среднем — 12,6), при этом в среднем в каждом образце было выявлено 58% совершенно новых клонов. Всего у женщин с БВ были идентифицированы 35 видов уникальных бактерий, включая несколько видов, у которых не оказалось ближайших родственных культур. Некоторые из вновь выявленных видов очень часто встречались у женщин с БВ, но редко у здоровых. Среди бактерий, часто выявляемых у женщин с БВ, были *Atopobium vaginae*, 2 вида *Megasphaera* и *Leptotrichia amnionii*. Встречались и многие другие микроорганизмы, но с меньшей частотой. Три впервые идентифицированных вида микроорганизмов, которые обнаруживали только среди клонов, полученных от пациенток с БВ, были обозначены как бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом. Эти бактерии

отличались по 16S рДНК от всех известных бактерий, но были они ближе всего к группе *Clostridium*.

Для оценки видового разнообразия бактериальной флоры, обнаруживаемой при бактериальном вагинозе, был разработан ДНК-биочип, с помощью которого были проанализированы клинические образцы, отобранные у пациенток с бактериальным вагинозом [1]. Использование этого олигонуклеотидного ДНК-чипа позволяло выявлять патогенные, условно-патогенные и непатогенные микроорганизмы, а именно 7 видов *Lactobacillus*, 9 видов *Bacteroides*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis* и *G. vaginalis*, а также *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*) — всего 42 вида микроорганизмов. В исследовании К.В. Плаховой и соавт. [4] с помощью такого ДНК-чипа у 80 женщин с БВ было выявлено 29 различных видов микроорганизмов, причем чаще всего среди пациенток с БВ был обнаружен *A. vaginae*. Интересно отметить, что в контрольной группе, среди здоровых женщин, *A. vaginae* не обнаруживали ни в одном случае. В то же время такой общеизвестный маркер БВ как *G. vaginalis* обнаруживали как у больных с БВ, так и в контрольной группе. Еще одно важное наблюдение, связанное с БВ, ассоциированным с *A. vaginae*, касалось частоты этой инфекции среди пациенток с длительным рецидивирующим течением БВ. Оказалось, что с наибольшей частотой *A. vaginae* обнаруживали именно при таком течении заболевания, причем независимо от его ассоциации с другими БВ-ассоциированными микроорганизмами (*G. vaginalis*, *Mobiluncus spp*, *U. urealyticum*, *M. hominis*) [4].

В последние годы особое место среди видов микроорганизмов, которые с внедрением МАНК стали с большей частотой обнаруживать при БВ, занял *A. vaginae*. В одной из первых публикаций на эту тему R. Verhelst и соавт. [17] при клонировании генов 16S rRNA, полученных у женщин с нормальной и нарушенной микрофлорой влагалища, показали выраженную корреляцию между *A. vaginae* и бактериальным вагинозом. Аналогичные результаты, свидетельствующие о четкой ассоциации *A. vaginae* с БВ, сообщали и другие авторы [6, 9]. Хотя были сообщения, в которых *A. vaginae* обнаруживали в отделяемом из влагалища не только при БВ, но и у здоровых женщин. Однако соотношение распространенности *A. vaginae* среди женщин с БВ было явно выше, чем среди здоровых. В исследовании M. Ferris и соавт. [9] *A. vaginae* находили у 21 из 22 женщин с БВ и лишь у 1 из 24 здоровых женщин.

Какие бы микроорганизмы при самой совершенной диагностической технике ни выявляли у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища, когда речь идет о БВ, то, что ни у кого не вызывает сомнений, так это происходящее при этом заболевании замещение лактобацилл условно-патогенными микроорганизмами, главным образом анаэробными. Поэтому в клинической практике диагностика БВ и строится, как правило, не на обнаружении каких-то определенных микроорганизмов, идентификацию которых можно проводить только с помощью культуральной диагностики или МАНК, а по специальным критериям БВ. При этом используются либо широко известные критерии R. Amsel и соавт. (1983), когда для постановки диагноза требуется выявление 3 из 4 признаков, лишь один из которых (обнаружение «ключевых» клеток в окраске по Граму) чисто микробиологический, а остальные — клинические [21], или реже употребляемые для диагностики критерии R. Nugent и соавт. (1991), когда при окраске по Граму определяются соответствующие бакте-

риальные морфотипы, по соотношению которых и выставляется диагноз.

Лечение БВ. Основным препаратом, повсеместно применяемым для лечения БВ, является метронидазол или его производные из группы 5-нитроимидазолов. Истинная устойчивость анаэробных микроорганизмов к нитроимидазолам — явление нечастое. Как правило, эффективность метронидазола при БВ в суточных дозах от 800 до 1200 мг в течение недели превышает 90%, причем эффект в течение месяца сохраняется у 80% пролеченных метронидазолом пациенток. Достаточно эффективным оказалось и одномоментное лечение БВ метронидазолом, когда его назначали однократно в дозе 2 г, правда, при этом процент рецидивов был выше, чем при недельном курсе того же препарата [11]. Интересно, что местная терапия 2% кремом с клиндамицином или гелем с метронидазолом оказалась столь же эффективной, как и системная терапия теми же лекарственными средствами [8]. Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваемости США (CDC) именно различные формы метронидазола (таблетки и гель) и 2% крем клиндамицина являются стандартами терапии БВ в США. Вот как выглядят эти рекомендации.

Метронидазол 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, или 0,75% гель метронидазола 5 г интравагинально 1 раз в день в течение 5 дней, или 2% крем клиндамицина по 5 г интравагинально в течение 7 дней. В качестве альтернативы эти рекомендации предлагают лечение клиндамицином внутрь по 300 мг 2 раза в день 7 дней или овули клиндамицина по 100 мг интравагинально на ночь 3 сут подряд. Что касается назначения метронидазола одномоментно внутрь в дозе 2 г, то ввиду низкой эффективности такая схема больше не рекомендуется CDC даже в качестве альтернативной [7].

В Европейских рекомендациях по ведению больных с выделениями из влагалища также указано на доказательства невысокой эффективности одномоментного применения метронидазола в дозе 2 г при трихомониазе и БВ (в этих рекомендациях обе эти патологии рассмотрены в одном разделе и лечение их одинаково), но в рекомендованных схемах лечения такой режим указан. В качестве первого выбора при лечении трихомониаза и БВ Европейские рекомендации приводят такую схему: метронидазол по 400–500 мг перорально 2 раза в день в течение 5–7 дней [2].

То же касается терапии БВ в России. Согласно принятым рекомендациям, предпочтительным является местное (интравагинальное) назначение метронидазола или клиндамицина [3]:

— клиндамицин, крем 2% по 5,0 г интравагинально на ночь, 6 дней;

— метронидазол, гель 0,75% по 5,0 г интравагинально на ночь, 5 дней.

Внутри 5-нитроимидазолы или клиндамицин рекомендуют назначать только при неэффективности интравагинальной терапии:

— метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или однократно внутрь 2,0 г.;

— тинидазол 2,0 г внутрь однократно;

— клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;

— орнидазол 500 мг внутрь в течение 5 дней.

Между тем, нередки и резистентные к терапии случаи БВ, которые представляют довольно серьезную проблему [19]. И рекомендации CDC, и европейские рекомендации

в случае неэффективности стандартной терапии предлагают повторить ту же терапию метронидазолом, лишь увеличив продолжительность, а при повторной неудаче повторить ту же стандартную терапию, предварительно пролечив женщину антибиотиками, дабы убрать сопутствующую аэробную микрофлору, способную снижать эффективность воздействия нитрогруппы 5-нитроимидазолов на анаэробы [2, 7].

Полученные в последние годы данные о большом разнообразии микрофлоры во влагалище при БВ могут оказаться другой причиной его рецидивирующего течения. Некультивируемые или труднокультивируемые микроорганизмы могут оказаться устойчивыми к метронидазолу. И если эти микроорганизмы не были идентифицированы до назначения терапии, то и лечение может оказаться неэффективным [5, 6]. Действительно, было показано, что *A. vaginae* устойчивы к метронидазолу [9]. В ряде других публикаций также было показано, что *A. vaginae* в исследованиях *in vitro* демонстрировали большую чувствительность к клиндамицину, чем к метронидазолу [5, 20].

Между тем, те же авторы предупреждают от назначения клиндамицина при первом же эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу.

В исследовании К.И. Плаховой и соавт. [14] сравнили результаты стандартной интравагинальной терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, клиндамицином (2% крем по 5 г интравагинально 6 дней, на ночь) или метронидазолом (0,75% гель по 5 г интравагинально 5 дней, на ночь). Клиническое излечение при интравагинальном использовании клиндамицина и метронидазола наступило в 83,3% и 33,3% случаев соответственно ($p < 0,05$). Было отмечено, что у всех тех пациенток, у которых после стандартной терапии БВ сохранились жалобы на патологические выделения из влагалища, повторно обнаруживали *A. vaginae* [14].

Таким образом, патогенез БВ не позволяет ассоциировать его с единственным микроорганизмом. С появлением методов амплификации нуклеиновых кислот стало возможным идентифицировать при БВ микроорганизмы, очень плохо или не поддающиеся культивированию. Бактериальный вагиноз, особенно при рецидивирующем течении, часто ассоциирован с *A. vaginae*. Препаратами выбора при лечении БВ остаются метронидазол и клиндамицин, но при БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, клиндамицин более эффективен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., Плахова К.И. и др. Разработка ДНК-биочипа для исследования микробных сообществ. Молекулярная медицина 2009; 3: 23–31.
2. Европейское руководство по заболеваниям, передаваемым половым путем. М 2004; 111.
3. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи. Под ред. А.А. Кубановой. М: ГЭОТАР-Мед 2003; 448.
4. Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н. и др. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза. Вестн дерматол и венер 2007; 5: 9–13.
5. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynec 2004; 191: 1123–1129.
6. Burton J.P., Devillard E., Cadieux P.A. et al. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. J Clin Microbiol 2004; 42: 1829–1831.
7. Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases. MMWR 2006; 55: RR–11.
8. Ferris D.G. Treatment of bacterial vaginosis: comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. J Fam Prac 1995; 41: 443–449.
9. Ferris M.J., Maszta A., Aldridge K.E. et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. BMC Infect Dis 2004; 4: 5.
10. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med 2005; 353: 1899–1911.
11. Joscof M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. Clin Infect Dis 1995; 20: Suppl. 1: 72–79.
12. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynec 2003; 189: 139–147.
13. Moodley P., Connolly C., Sturm A.W. Interrelationships among human immunodeficiency virus type 1 infection, bacterial vaginosis, trichomoniasis, and the presence of yeasts. J Infect Dis 2002; 185: 69–73.
14. Peipert J.F., Ness R.B., Blume J. et al. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynec 2001; 184: 856–863.
15. Reis A.J. Treatment of vaginal infections: Candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis. J Am Pharm Assoc 1997; NS37: 563–569.
16. Sobel J.D. Vaginitis. New England J Med 1997; 337: 26: 1896–1903.
17. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G. et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. BMC Microbiology 2004, 4: 16.
18. Wang J. Bacterial vaginosis. Prim Care Update Ob Gyns 2000; 7: 181–185.
19. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. Sex transmitted infections 2004; 80: 1: 8–11.
20. Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy. Obstet Gynec 2003; 102: 3: 527–534.
21. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. Microbiology 2004; 150: 2565–2573.