

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

Повышенный интерес к микроэкосистеме влагалища в значительной степени объясняется тем, что роль эволюционно сформировавшихся микробных популяций этого биотопа заключается не только в поддержании вагинальной колонизационной резистентности, но и в формировании микроэкологического здоровья новорожденных, а следовательно, человеческой популяции в целом.

Формирование качественного и количественного состава микрофлоры регулируется сложным механизмом межмикробных взаимодействий внутри каждой микроэкосистемы, а также контролируется физиологическими факторами организма хозяина в динамике его жизни.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, бифидобактерии, влагалищный биотоп, биопленки, аскорбиновая кислота.

A.L. TIKHOMIROV, MD, Prof., V.V. KAZENASHEV, PhD in medicine, S.I. SARSANIYA, PhD in medicine, K.S. TUSKAEV, PhD in medicine
Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University
PREBIOTIC CORRECTION IN BACTERIAL VAGINOSIS

Increased interest to the vaginal microecosystems is largely due to the fact that the role of evolutionary formed microbial populations in this habitat lies not only in the maintenance of vaginal colonization resistance, but also in formation of microecological health of newborns, and consequently, the human population in general.

The formation of the qualitative and quantitative composition of microflora is regulated by a complex mechanism of microbial interactions inside each of microecosystems and is controlled by physiological factors of the host organism in the dynamics of his life.

Keywords: bacterial vaginosis, bifidus bacteria, vaginal biotope, biofilms, ascorbic acid.

Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии. Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих активно развиваться этим микроорганизмам во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, успешно конкурировать с факультативной и транзиторной условно-патогенной и патогенной микрофлорой.

Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus* (*L.*). Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*. Благодаря способности активно размножаться во влагалищной 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. Об этом свидетельствует высокая концентрация их во влагалищном секрете здоровых женщин (до 10^9 КОЕ/мл).

Во влагалищной экосистеме из бифидобактерий наиболее часто встречаются *Bifidobacterium* (*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 эпителия, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулиро-

вать местный иммунитет. Они эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 10^7 КОЕ/мл), однако во время беременности, и особенно в предродовой период их популяционный уровень резко возрастает как мощный фактор защиты организма новорожденного от колонизации потенциальными патогенами. Пропионовокислые бактерии, присутствующие во влагалищном биотопе, представляют собой грамположительные, аспорогенные, полиморфные мелкие палочки, отличающиеся строгим анаэробизмом. Они активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислоты, подавляющих рост условно-патогенных бактерий и грибов.

Кроме того, пропионовокислые бактерии обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными и иммуностимулирующими свойствами.

Влагалищные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, подавляющую рост облигатных анаэробов рода *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Токсичность перекиси водорода значительно возрастает в кислой среде и в присутствии ионов хлора, в результате чего спектр ингибируемых микроорганизмов значительно увеличивается и распространяется на многие факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы (*Gardnerella* (*G.*) *vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas ssp.*, *Candida albicans* и др.). Важным защитным фактором влага-

лишней индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины.

Бактериальный вагиноз (БВ) в настоящее время считается синергетическим полимикробным синдромом, который характеризуется снижением концентрации или полным отсутствием преимущественно перекись-продуцирующих лактобацилл и интенсивным ростом облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (в 100–1 000 раз выше нормального уровня). БВ по современным представлениям определяется как дисбиотическое состояние влагалищного биотопа.

Определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что он статистически не регистрируется, и потому, что у 1/2 женщин это состояние протекает бессимптомно. Однако вторая половина пациенток с БВ составляет самую распространенную группу женщин, обращающихся к гинекологу с жалобами на необычные выделения из половых путей. В амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–19% пациенток, среди беременных женщин встречается в 10–30% наблюдений, у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) – в 35%.

Осложнения БВ могут быть опасными: развитие хориоамнионита, преждевременные роды, преждевременное излития околоплодных вод (возрастает в 2,6–3,8 раза), эндометрит, послеродовый сепсис, перикюпитит, ко-фактор развития папилломавирусной инфекции, активация скрыто протекающей вирусной инфекции (низкий редокс-потенциал и гипоксия тканей влагалища при высоком значении pH), условия для колонизации мочеполовых органов возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в 32% БВ встречается при трубном бесплодии, в 35% – причина ВЗОМТ. Доказано также, что БВ является фактором риска заражения И1ДИ1 и ВИЧ-инфекцией.

Появление методов амплификации нуклеиновых кислот позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, очень плохо поддающиеся культивированию

Природа БВ полимикробная. В наших наблюдениях видовой и количественный состав микрофлоры влагалища пациенток с БВ выглядел следующим образом: *Lactobacillus* spp. 0–11% (до 10^4), *G. Vaginalis* 90–100% (10^7 – 10^9), *Mobiluncus* spp. 8–35 и до 50% (10^{10} и более), *PeptoStreptococcus* spp. 29–95% (10^5 и более), *Prevotella* spp. до 80% (10^5 и более), *Bacteroides* spp. 53–97% (10^5 и более), *Fusobacterium* spp. 30% (10^4 и более), *E. coli* 15–25% (более 10^4), *Staphylococcus* spp. 45–65% (более 10^5), *Streptococcus* spp. 5–25% (до 10^4), *M. hominis* 50–80% (10^4 и более), *U. urealyticum* 10–30% (10^4 и более).

Появление методов амплификации нуклеиновых кислот позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микро-

организмы, очень плохо поддающиеся культивированию. Достижения молекулярной биологии, связанные с разработкой метода полимеразной цепной реакции, предоставили новые возможности в изучении микрофлоры человека. Помимо качественной идентификации возбудителей ИППП, стала возможна точная количественная оценка микрофлоры.

В исследованиях D.N. Fredricks (2005) и Srinivasan Sujatha, D.N. Fredricks (2008) был выявлен еще ряд микроорганизмов, участвующих в формировании БВ: *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Megasphaera* sp., *Atopobium vaginae*, *Clostridium phylum*, *Leptotrichia* [1, 2].

Развитие БВ в основном обуславливает ошелачивание среды и снижение колонизационной резистентности индигенной микрофлоры. Колонизационные свойства индигенной флоры в наибольшей степени зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепление к поверхности эпителиоцитов и формирование на слизистой оболочке влагалища биопленки, состоящей из влагалищной 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 влагалищного биотопа.

Важно учитывать, что не только индигенная микрофлора, но и практически все бактерии и одноклеточные грибы в организме человека при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками. Все описанные типы сообществ имеют ряд общих свойств, главными из которых могут считаться изоляция сообщества оболочкой, содержащей внеклеточную мембрану, и накопление внеклеточного матрикса. В таких сообществах у бактерий проявляется дифференциация признаков, в результате чего они находятся в различных состояниях. При этом значительная часть имеет сниженную метаболическую активность. Микробы внутри сообществ соприкасаются друг с другом в разных плоскостях, имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Множество микроколоний и подобных им изолированных сообществ объединяются с помощью особого матрикса в общую структуру, получившую название биопленки.

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. Мало того, результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий в присутствии антибиотиков в количествах в 500–1 000 раз больших, чем подавляющая концентрация лекарственных средств, что в современных условиях учитывается при разработке лекарственных средств. В бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антибиотики по эффективности их действия не только на изолированные микроорганизмы, но и на находящиеся в составе биопленок.

При патологическом развитии патогенных микроорганизмов также происходит формирование различных био-

пленок. Бактерии из этой пленки периодически освобождаются и мигрируют, способствуя распространению инфекции, вызывая ухудшение состояния больного. Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты как клеток, так и антител. Использование антибиотиков в обычных и даже повышенных дозах оказывается недостаточным или неэффективным, поскольку в биопленку препараты не проникают в концентрации, способной справиться с находящимися в ней микроорганизмами. Выживаемость бактерий в составе биопленок значительно влияет на эффективность терапии.

Для лечения легкой формы БВ достаточно всего 6 дней применения аскорбиновой кислоты, а при тяжелых формах возможно ее ассоциативное использование с препаратами метронидазола и клиндамицина

Поэтому и существует еще ряд проблем, связанных с лечением БВ, главной из которых является частота рецидивов, достигающая 40–70% в ближайшие 3–6 мес. при стандартном лечении. Наличие биопленки (biofilm) при БВ может иметь решающее значение в патогенезе этого заболевания. Fredricks D.N. et al. (2005) продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациентов с БВ, тогда как при отсутствии БВ только у 10% [1]. Биопленки были плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища и содержали конкретные группы бактерий (преимущественно *G. vaginalis* – до 60–90% массы биопленки и *Atopobium vaginae*).

Биопленки при БВ имеют высокую степень организации, плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища. Концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать до 10^{11} .

Такая биопленка устойчива к метронидазолу (основной стандартный препарат), защищает от его действия на гарднереллу, которая также оказывается устойчивой. При лечении БВ клиндамицином (второй стандартный препарат) имеет место резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры, и при их отсутствии через 3–4 мес. снова наблюдается рост условно-патогенных микроорганизмов и новый рецидив заболевания. Кроме того, ряд исследователей предостерегают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу. Однако биопленки разрушаются гораздо быстрее при низком pH [3–5].

В последнее время появился вариант оптимизации лечения БВ и обеспечения профилактики дальнейших рецидивов с использованием пребиотиков. При использовании термина «пребиотики» подразумеваются вещества, создающие условия для поддержания защитной микрофлоры. Одним из них является аскорбиновая кислота. Идея проста – аскорбиновая кислота снижает pH влагалища, тем самым разрушает биопленки, ингибирует рост бактерий, которые не могут размножаться при pH

равном 4,3 и ниже (*G. vaginalis* генетически не приспособлена жить в кислой среде, у нее отсутствует ген *ArsR*, отвечающий за приспособляемость к кислой pH) [6]. В то же время лактобациллы могут размножаться при показателе pH 4,3 и ниже. Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры (*L. acidophilus*, *L. gasseri*). Кроме того, аскорбиновая кислота, смешиваясь с H_2O во влагалище, способствует выработке перекиси водорода – эндогенного бактерицидного субстрата. Препарат начинает работать уже через 2 ч, надежно избавляя женщину от симптомов БВ.

Для лечения легкой формы БВ достаточно всего 6 дней применения аскорбиновой кислоты, а при тяжелых формах возможно ее ассоциативное использование с препаратами метронидазола и клиндамицина. При пероральном применении орнидазола или клиндамицина целесообразно назначение аскорбиновой кислоты одновременно с системной антибактериальной терапией. Например: аскорбиновая кислота – 1 влагалищная таблетка на ночь в день начала терапии, далее в течение 5 дней: орнидазол 0,5 по 1 таблетке 2 р/сут + аскорбиновая кислота во влагалище на ночь.

При использовании влагалищных форм метронидазола и клиндамицина аскорбиновую кислоту целесообразно применять во время и после их применения: аскорбиновая кислота по 1 таблетке утром во влагалище, влагалищная форма метронидазола или клиндамицина на ночь 6 суток + 6 ночей аскорбиновой кислоты после проведенного курса лечения.

Повторные курсы терапии повышают эффективность лечения. При необходимости аскорбиновую кислоту можно применять длительно, ежедневно в течение нескольких недель и даже месяцев. Ограничения по продолжительности применения препарата отсутствуют. Перерывы в применении аскорбиновой кислоты в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны; различные болезни или инфекционные заболевания также не являются противопоказаниями к ее применению. Препарат не противопоказан во время беременности и лактации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fredricks DN, Fiedler TL and Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(18): 1899-1911.
2. Sujatha Srinivasan, Fredricks DN. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume 2008 (2008), Article ID 750479, 22 pages.
3. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197: 170.e1-170.e7.
4. Bradshaw CS, Morton, Hocking J et al. The high recurrence of bacterial vaginosis in 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J of Infection Diseases*, 2006, 193(11): 1478-1486.
5. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis*, 2006, 194(6): 828-36.
6. Loh JT. Analysis of protein expression regulated by the *ArsRS* two-component signal transduction system. *J Bacteriol*, 2010.