

Микробиом влагалища и вагинальные инфекции: современный взгляд на проблему

Инфекционные заболевания гениталий, особенно инфекции влагалища, остаются чрезвычайно важной проблемой современного акушерства и гинекологии. Нарушения качественного и количественного состава микробиома влагалища встречаются у женщин всех возрастных групп, однако причины, провоцирующие гибель лактобактерий, а также рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры, могут быть различными. Проблеме вагинальных инфекций как следствию нарушений микробиома влагалища было посвящено выступление профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, д.м.н., профессора Марины Борисовны ХАМОШИНОЙ.



Профессор
М.Б. Хамошина

Анатомическое и функциональное благополучие репродуктивной системы женщины обеспечивает многоступенчатая система, защищающая половые органы от инфекций. Механически препятствуют попаданию нежелательных микроорганизмов во влагалище сомк-

нутая половая щель и сохранный волосистой покров области лобка и промежности, а также агрессивный уровень pH влагалища (4,0–4,5), который ограничивает рост микроорганизмов, неспособных существовать и размножаться в кислой среде. Роль барьера также выполняет шейка матки при условии ее анатомической целостности, которая создает предпосылки к высокой концентрации факторов местного иммунитета в цервикальной слизи. Кроме того, природой предусмотрено ежемесячное отторжение функционального слоя эндометрия при условии отсутствия беременности.

Как отметила профессор М.Б. Хамошина, «биоценоз влагалища» – это термин, который используется преимущественно в отечественной практике. В последние годы, после опубликования результатов проекта «Микробиом

человека», влагалищную экосистему начали называть вагинальным микробиомом/микробиотой. Под этим термином понимают динамичную среду, подверженную резким колебаниям видового состава и численности бактерий в зависимости от возраста женщины, фазы цикла и других факторов.

В здоровой экосистеме влагалища существует несколько взаимосвязанных и взаимообусловленных механизмов защиты от различных инфекций: вагинальный эпителий, микрофлора влагалища (перекись-продуцирующие лактобактерии), гуморальный и клеточный иммунитет. Так, необходимым условием создания и поддержания физиологического состояния является зрелый эпителий, который играет важную роль в колонизации влагалища лактобактериями и поддержании их жизнедеятельности. Эстрогены



Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

индуцируют накопление в вагинальном эпителии гликогена, являющегося метаболическим субстратом для лактобактерий, а также стимулируют формирование рецепторов к лактобактериям на эпителиальных клетках. В свою очередь лактобактерии расщепляют гликоген с образованием молочной кислоты, которая обеспечивает кислую среду во влагалище (рН 4,0–4,5), и перекиси водорода, выполняющих роль естественных антисептиков. Кислая среда во влагалище, благоприятная для кислотоустойчивых микроорганизмов, создает естественный фильтр, в результате чего большинство патогенов и условно-патогенных микробов погибают. Кроме того, лактобактерии активно конкурируют с другими микроорганизмами за возможность адгезии к клеткам влагалищного эпителия, тем самым стимулируя иммунную систему макроорганизма. Уровень иммунного ответа регулируется степенью интенсивности антигенного раздражения слизистых оболочек ацидофильной микрофлорой. Лактобактерии активируют TLR-рецепторы эпителиальных клеток, распознающие различные микроорганизмы, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов в количествах, достаточных для контроля над размножением нежелательной микрофлоры. Необходимо понимать, что микробиом влагалища является не только нестабильной, но и неоднородной средой. В то время как одни микробные сообщества, входящие в его состав, меняются быстро, другие характеризуются относительным постоянством. Формирование микробиоты влагалища у девочек начинается с момента рождения. Накануне родов при нормально протекающей беременности уровень эстрогенов в организме женщины достигает пика. Это стимулирует накопление гликогена в клетках влагалищного эпителия, повышая численность колонии лактобактерий,

и обеспечивает максимальную контаминацию новорожденного необходимой микрофлорой.

Если сразу после рождения у девочки создается кислая среда во влагалище (рН 4,4–4,6), то уже к концу первого месяца жизни эпителий влагалища становится тонким, содержание гликогена снижается, а рН повышается до 7,0. Именно поэтому так необходимо, чтобы с раннего возраста девочка строго соблюдала правила личной гигиены.

В пубертатном периоде физиологические гормональные изменения влекут за собой изменение структуры и функции вагинального эпителия. На фоне возрастания эстрогенной насыщенности повышается уровень лактобактерий, закисляется среда влагалища. У здоровых женщин репродуктивного возраста состав микрофлоры меняется в зависимости от фазы цикла. Основной защитный механизм также зависит от фазы цикла: перед овуляцией ведущую роль играет агрессивный рН среды, а после овуляции – цервикальная слизь.

В зрелом возрасте продукция эстрогенов уменьшается. Это ведет к снижению содержания гликогена в эпителии и количества лактобактерий, повышению рН среды, а также влияет на состояние локального иммунитета.

Хотя динамические изменения влагалищного микробиома вполне естественны, в норме они не должны оказывать кардинального влияния на жизнедеятельность лактобактерий. Достижение этой задачи осложняется тем, что лактобактерии достаточно уязвимы по сравнению с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Для оценки интенсивности изменений, происходящих в микробиоме, был разработан специальный индекс дивергенции. Он пока не используется в клинической практике, но представляет большой интерес с научной точки зрения. Измерение с помощью этого ин-

декса происходящих в микробиоме процессов, позволило сделать вывод, что динамические изменения характерны даже для здоровых женщин, не говоря уже о тех, у кого присутствуют клинические и лабораторные проявления нарушений состояния биоценоза. Повышение индекса дивергенции создает предпосылки к развитию бактериального вагиноза или аэробного вагинита.

Таким образом, здоровая экосистема влагалища характеризуется неповрежденным эпителием, наличием достаточного количества лактобациллярной микрофлоры и адекватным состоянием локального иммунитета. Нарушения состояния влагалищного микробиома ассоциированы с развитием одного из 4 типов инфекций: бактериальный вагиноз (преобладает анаэробная микрофлора), аэробный/неспецифический вагинит (преобладает аэробная микрофлора), вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз. Какое именно заболевание разовьется, во многом зависит от вирулентности возбудителя или их ассоциации, особенностей микробиома влагалища и интенсивности иммунного ответа. Так, аэробный вагинит характеризуется сильным иммунным ответом, выраженным воспалением, высоким уровнем интерлейкинов 1, 6, 8 и т.д. Для бактериального вагиноза характерны отсутствие воспаления и снижение иммунного ответа.

Существуют микробиологические предпосылки к развитию бактериального вагиноза. Это доминирование *Lactobacillus iners*, которые отличаются слабыми защитными свойствами, снижение численности штаммов лактобактерий, продуцирующих перекись водорода, а также наличие во влагалищном микробиоме анаэроба *Atopobium vaginae*, особенно в сочетании с *Gardnerella vaginalis*. *Atopobium vaginae* чувствителен к клиндамицину, но резистентен к нитроимидазолам, что необходимо учитывать при

гинекология

III Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»



Рис. 1. Тактика антимикробного лечения вагинальных инфекций

назначении терапии. Кроме того, *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* склонны инициировать образование биопленок, что также считают причиной рецидивов бактериального вагиноза. Микроорганизмы в биопленках способны выдержать концентрации перекиси водорода и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающие переносимые. В настоящее время появились данные о том, что борьба с анаэробными биопленками во влагалище более эффективна при двухэтапной терапии вагинальных инфекций. Антибактериальные/антианаэробные препараты ослабляют защиту, которую биопленка предоставляет живущим в ней микроорганизмам, а лактобактерии и препараты, закисляющие влагалищную среду, довершают начатое. А. McMillan и соавт. установили, что применение метронидазола (*in vitro*) приводит к появлению отверстий в биопленке

Gardnerella vaginalis и *Atopobium vaginae*, но не уничтожает ее полностью, и только после воздействия лактобактериями биопленки разрушаются¹. В отсутствие второго этапа терапии биопленка, предположительно, сохраняется во влагалище (при этом симптомы заболевания исчезают) и через некоторое время становится причиной рецидива даже после терапии метронидазолом.

Тактика антимикробного лечения выбирается в зависимости от клинической формы нарушения состава микробиома (рис. 1) и подразумевает меры, направленные на повышение количества лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, снижение pH и коррекцию размножения анаэробов.

В частности, для элиминации инфекции успешно используется антисептик деквалиния хлорид (Флуомизин). Благодаря множественному механизму антимикробного воздействия вероят-

ность развития резистентности относительно невелика. Одним из достоинств препарата является возможность его применения в любом сроке беременности.

В клинических испытаниях деквалиния хлорид показал активность, сопоставимую с клиндамицином². В группе, получавшей терапию Флуомизином, реже наблюдалась кандидозная реинфекция. Чрезвычайно важно также то, что деквалиния хлорид доказательно активен в отношении *Atopobium vaginae*, резистентного к метронидазолу. В исследовании *in vitro* деквалиния хлорид эффективно подавлял рост *Atopobium vaginae* в концентрации, сопоставимой с концентрацией клиндамицина, и в гораздо меньшей по сравнению с метронидазолом³. Эффективность Флуомизина неоднократно подтверждена в международных многоцентровых исследованиях, поэтому во многих странах, например в Португалии,

¹ McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli // Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2011. Vol. 86. № 1. P. 58–64.

² Weissenbacher E.R., Donders G., Unzeitig V. et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety // Gynecol. Obstet. Invest. 2012. Vol. 73. № 1. P. 8–15.

³ Lopes dos Santos Santiago G., Grob P., Verstraelen H. et al. Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride // BMC Res. Notes. 2012. Vol. 19. № 5. P. 151.

Сателлитный симпозиум компании «Инвар»

этот препарат включен в клинические рекомендации по лечению бактериального вагиноза как альтернатива клиндамицину.

Еще одним общепризнанным подходом к лечению нарушений состава микробиома влагалища является назначение препаратов, содержащих лактобактерии. В популяции лактобактерий доминирующая роль отводится *Lactobacillus acidophilus*, продуцирующим перекись водорода. Однако организмы, ранее объединяемые общим названием *Lactobacillus acidophilus*, – это целый спектр отдельных видов внутри группы *Lactobacillus acidophilus complex*. При этом не все из них обладают равными способностями к адгезии, колонизации, обеспечению антибактериальной активности и ингибированию патогенов. Именно поэтому для восстановления микробиома влагалища важны не все разновидности лактобактерий, а лишь способные к самостоятельной адгезии с последующей активацией местного иммунитета. Клинические исследования показали, что интравагинальное применение *Lactobacillus acidophilus* KS400 в течение 6–12 дней (Гинофлор Э) способствует:

- излечению бактериального вагиноза (по критериям Амсея) и/или
- уменьшению частоты рецидивов бактериального вагиноза;
- увеличению количества лактобактерий во влагалище и восстановлению здоровой экосистемы влагалища⁴.

Наряду с пероральным применением пробиотиков, наиболее быстрым и эффективным способом нормализации биоценоза

является интравагинальное введение лактобактерий, причем эффективность лечения зависит от штамма лактоацилл, входящего в состав препарата.

Эффективность определенных штаммов, например *Lactobacillus acidophilus* KS400, входящего в состав препарата Гинофлор Э, доказана многочисленными исследованиями, в ходе которых была продемонстрирована их способность благоприятно влиять на экосистему влагалища (способность к адгезии, выделение молочной кислоты и перекиси водорода, ингибирование патогенной микрофлоры)⁵. Помимо лактобактерий, в состав Гинофлора Э входит эстриол, способствующий пролиферации эпителиальных клеток и помогающий таким образом восстановить защитные механизмы влагалища. Ультранизкая доза 0,03 мг эстриола не имеет системного влияния и в настоящее время признана безопасной.

Эффективность Гинофлора Э была продемонстрирована в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, в том числе под руководством Е. Ozkinay и соавт.⁶ Для оценки результатов терапии применялся так называемый индекс нормальной флоры, отражающий состояние экосистемы влагалища. Исследование показало, что по сравнению с плацебо Гинофлор Э эффективно восстанавливает состояние микробиома влагалища (рис. 2). На фоне применения препарата наблюдался также более интенсивный рост количества лактобактерий.

Хорошую оценку получили результаты применения препарата Гинофлор Э в ходе широкомасштабного многоцентрового рос-

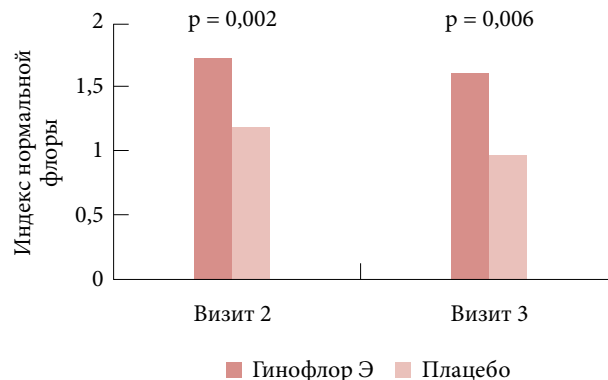


Рис. 2. Результаты применения Гинофлора Э для восстановления микробиома влагалища

сийского исследования БИОС 1 (Сравнительная Оценка различных схем лечения вагинальных Бактериальных Инфекций неспецифической этиологии) под руководством профессора В.Е. Радзинского⁷. Исследование БИОС 1 подтвердило необходимость и целесообразность двухэтапной схемы лечения бактериального вагиноза и неспецифического вагинита: сначала назначение антибактериальной, а далее – восстановительной терапии. На первом этапе была обоснована противомикробная эффективность Флуомизина как при бактериальном вагинозе, так и при неспецифическом вульвовагините. Однако 80% пациенток после противомикробной терапии нуждались в восстановлении колонизационной резистентности и зубиоза влагалища. На этапе восстановительной терапии Гинофлор Э продемонстрировал высокую эффективность в отношении восстановления микробиома (у 81% пациенток исчезли клинико-лабораторные отклонения от нормы и нормализовалась

⁴ Falagas M., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis // Clin. Microbiol. Infect. 2007. Vol. 13. № 7. P. 657–664.

⁵ Cocomier-Polter M.H., Liévin-Le Moal V., Servin A.L. A *Lactobacillus acidophilus* strain of human gastrointestinal microbiota origin elicits killing of enterovirulent *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium by triggering lethal bacterial membrane damage // Appl. Environ. Microbiol. 2005. Vol. 71. № 10. P. 6115–6120.

⁶ Ozkinay E., Terek M.C., Yayci M. et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections // BJOG. 2005. Vol. 112. № 2. P. 234–240.

⁷ Радзинский В.Е., Ордяниц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: StatusPraesens, 2012. 16 с.

III Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии»

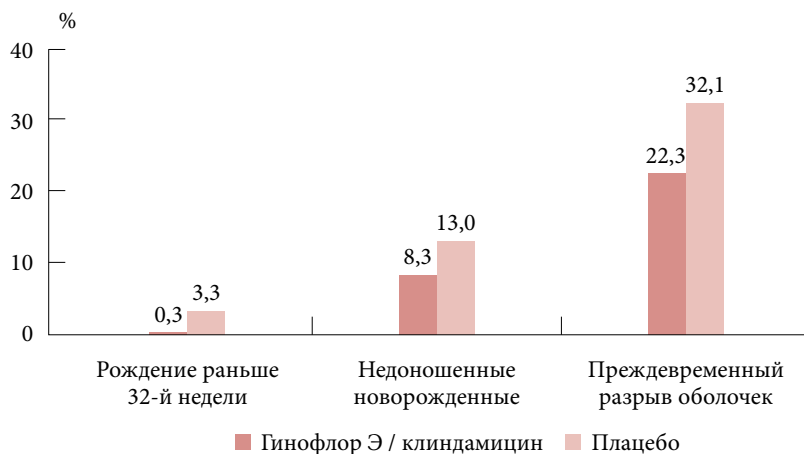


Рис. 3. Снижение риска осложнений беременности на фоне терапии Гинофлором Э

численность популяции лактобактерий).

В исследовании БИОС 2 оценивалась частота рецидивов бактериального вагиноза после лечения Гинофлором Э. Период наблюдения составил 60 дней, за это время среди пациенток, получавших Гинофлор Э, было зарегистрировано в 2,3 раза меньше рецидивов, чем среди участниц исследования, получавших другие препараты.

Имеются также данные о целесообразности назначения Гинофлора Э беременным женщинам с вагинозом, неспецифическим вагинитом и абнормальной микрофлорой. Известно, что бактериальный вагиноз и аэробный вагинит повышают риск осложнений беременности, вплоть до развития хориоамнионита и преждевременного ее прерывания, особенно при наличии абнормальной флоры. По данным рандомизированных исследований, дородовый скрининг вагинальных инфекций способствует снижению преждевременных родов и уменьшению частоты выкидышей⁸.

Лечение рецидивирующего бактериального вагиноза у беремен-

ных сопряжено с определенными сложностями. Хотя существуют протоколы ведения таких пациенток, назначение препаратов метронидазола или бесконтрольное применение кислотосодержащих препаратов может быть сопряжено с малоизученными рисками. Учитывая тот факт, что, согласно современным данным, опасность во время беременности представляет не столько бактериальный вагиноз, сколько снижение численности лактобацилл, применение препаратов на основе лактобактерий патогенетически обусловлено, а кроме того, достаточно безопасно. Так, использование Гинофлора Э на ранних сроках достоверно снижает частоту выкидышей и преждевременных родов⁹ (рис. 3).

Возможно, в скором времени практика скрининга и коррекции нарушений микробиома влагалища (на основе определения и самоопределения pH) как вне беременности, так и у беременных станет рутинной, что приведет к снижению частоты осложнений беременности.

Таким образом, лечение вагинальных инфекций представляет

собой сложную задачу. Оно должно быть направлено не только на элиминацию патогенных микроорганизмов, но и на восстановление микрофлоры влагалища.

Одним из современных препаратов, имеющих доказательную базу при вагинозе и вагините и соответствующие показания в инструкции, является Флуомизин, курсовая терапия которым сопоставима с курсовым назначением крема клиндамицина интравагинально. Кроме широкого спектра действия, Флуомизин, как показали результаты исследования БИОС-2, обладает хорошей переносимостью и удобен в применении для пациенток.

Согласно современным представлениям, большинство пациенток, страдающих вагинозом или вагинитом, после антимикробной терапии нуждаются в восстановлении популяции лактобактерий. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что восстановлению экосистемы влагалища доказательно способствует комплексный препарат Гинофлор Э, в состав которого входят бактерии *Lactobacillus acidophilus* KS400 и ультранизкая доза эстриола. Его применение позволяет интегрально воздействовать на все три составляющие вагинальной защиты (эпителий, лактофлора и локальный иммунитет), быстро ликвидируя нарушения микробиома влагалища и вдвое снижая риск развития рецидивов. Кроме того, анализ исследований последних лет свидетельствует о перспективности местной дотации лактобактерий длительно в виде курсовой терапии в период беременности с целью поддержания стабильности вагинального микробиома. ♡

⁸ Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery // BMJ. 2004. Vol. 329. № 7462. P. 371.

⁹ Hoyme U.B., Grosch A., Roemer V.M. et al. Initial results of the Erfurt Prevention of Prematurity Campaign // Z. Geburtshilfe Neonatol. 1998. Vol. 202. № 6. P. 247–250.