

Институт
усовершенствования
врачей ФГБУ «НМХЦ
им. Н.И. Пирогова»
Минздравсоц-
развития России,
кафедра
женских болезней
и репродуктивного
здоровья, Москва

Кислотосодержащие препараты в гинекологической практике

Е.А. ДУШКИНА, д. м. н., проф. Е.Ф. КИРА, Н.В. БАДИКОВА

В статье обосновывается применение кислотосодержащих препаратов при бактериальном вагинозе (БВ). Дана характеристика представленных на рынке препаратов, в состав которых входят молочная, лимонная и аскорбиновая кислоты, обсуждаются вопросы их эффективности и безопасности. На примере препарата Лактагель («Орион», Финляндия) показано, что молочная кислота и гликоген способствуют росту и восстановлению лактобактерий, а значит, кислотосодержащие препараты могут быть рекомендованы в качестве средства профилактики вагинального дисбиоза на фоне лечения антибактериальными и противогрибковыми средствами.

Бактериальный вагиноз (БВ) – хроническое заболевание, характеризующееся повышенной кислотностью влагалища. При значении pH > 4,5 создаются наиболее благоприятные условия для роста строгих анаэробов, среда кислотностью < 4,5 губительна для их роста. В этой связи биологически оправданным является проведение терапии, направленной на коррекцию биохимических и биофизических параметров влагалищной среды, а именно на восстановление оптимального

значения pH. Как показал наш опыт, подтвержденный впоследствии и зарубежными исследователями, коррекция кислотности влагалища может осуществляться двумя методами: воздействием на кислотность среды путем применения препаратов, содержащих слабые органические кислоты (молочная, борная), либо воздействием на микроорганизмы, ассоциированные с БВ (метронидазол или клиндамицин). В последнем случае добиться восстановления кислотности удается, но этот про-

цесс происходит значительно медленнее, чем при использовании кислотных препаратов, и не всегда в полной степени. Снижения pH, предположительно, можно было бы добиться также с помощью пробиотиков, однако без предварительной подготовки влагалищной среды они малоэффективны. Кроме того, отсутствуют рандомизированные клинические исследования эффективности пробиотиков при БВ, следовательно, их роль в восстановлении pH на первом этапе терапии БВ не определена.

Нами установлено, что кислотные инстилляции без дополнительных средств терапии приводят лишь к кратковременному эффекту, особенно у женщин с длительно существующим заболеванием. При этом радикального восстановления pH микроэкологии влагалища не происходит. Это можно объяснить следующим образом. Известно, что молочная кислота образуется из углеводов путем прямой реакции при участии фермента лактатдегидрогеназы. Экзогенное повышение концентрации молочной кислоты во влагалищ-



ной жидкости (ВЖ) приводит к активации обратной лактатдегидрогеназной реакции, результатом которой является образование пирувиноградной кислоты (ПВК), которая, в свою очередь, используется анаэробами, ассоциированными с БВ, в пируватдегидрогеназной реакции. Таким образом, применение лактата в лечебных целях с биохимической точки зрения должно оказывать временный и неоднозначный эффект. Следовательно, необходим поиск новых вариантов коррекции pH влагалища.

По мнению О.Л. Молчанова (2000) [1], присутствие в норме ацидофильной микрофлоры во влагалище определяется благоприятной кислой средой, а не образуемой лактобактериями молочной кислотой. Поскольку концентрация молочной кислоты во ВЖ невелика, буферная емкость от нее существенно не зависит. Тем не менее роль лактобактерий и других представителей лактофлоры значительна, так как они заполняют микроэкологическую нишу, не только являясь биологическим барьером на пути патогенной и условно-патогенной флоры, но и опосредованно участвуя в осуществлении функции защиты от бактерий и вирусов посредством генерации активных форм кислорода.

Помимо инстилляций в настоящее время наиболее часто используются различные кислотосодержащие средства, преимущественно гели. Так, В. Andersch и соавт. (1986) [2] для лечения БВ предложили местное применение геля, содержащего молочную кислоту (pH = 3,5), в дозировке 5 мл в течение 7 дней. Этот метод обладает сопоставимой эффективностью с приемом метронидазола по 500 мг 2 раза в день в течение недели. В последующем Е. Holst и А. Brandberg (1990) [3] применили интравагинальное введение геля с молочной кислотой (pH = 3,8) и питательными компонентами для лактобацилл в дозе 5 мл перед сном в течение 7 дней у беременных женщин (n = 10). Все пациентки заблаговременно начали лечение, которое было

закончено примерно за два месяца до родов. Контрольные исследования проводились на 1-й и 5-й неделях после окончания лечения. Авторы пришли к заключению, что локальное лечение, которое восстанавливает нормальную кислотность во влагалище, но не оказывает системного эффекта, является предпочтительным по сравнению с оральной антимикробной терапией, особенно при беременности.

У женщин, склонных к рецидивам БВ, немаловажную роль в поддержании нормальной микрофлоры влагалища играет профилактическое применение кислотосодержащих средств. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании В. Andersch и соавт. (1990) [4] показали, что периодическое (в течение 3 дней в месяц на протяжении полугода) использование геля с молочной кислотой (Lactal) оказалось эффективным в уменьшении выраженности симптомов бактериального вагиноза (БВ) и восстановления нормальной микрофлоры влагалища. Авторы подтвердили, что такое лечение не вызывает побочных эффектов и является альтернативой повторным курсам антибиотикотерапии у пациенток с рецидивирующим БВ.

Этот препарат – гель, содержащий молочную кислоту и гликоген, – был недавно зарегистрирован в нашей стране под торговым наименованием Лактагель («Орион», Финляндия). Компоненты препарата способствуют росту и восстановлению собственных лактобактерий, благодаря чему Лактагель может использоваться не только для быстрого устранения неприятных симптомов БВ, но и в качестве средства профилактики вагинального дисбиоза на фоне лечения антибактериальными и противогрибковыми средствами. При этом следует учитывать: нецелесообразно одновременное применение Лактагеля совместно с топическими препаратами. Кроме того, нужно помнить, что при лечении грибковых инфекций, сопровождающихся выраженным

воспалением, в первые дни терапии молочной кислотой у пациенток могут возникнуть неприятные ощущения, что может спровоцировать отказ от профилактического лечения бактериального вагиноза. Во избежание подобных нежелательных ситуаций молочную кислоту следует назначать на 2–3-й день терапии основного заболевания. В целом успех назначенной терапии часто зависит от приверженности пациентов лечению. В случае Лактагеля отказ от лечения наименее вероятен, поскольку препарат фактически не вызывает неприятных побочных эффектов.

Второй компонент Лактагеля, гликоген, хотя и является вспомогательным, тем не менее воздействует на одну из причин нарушений биоценоза. Нарушения менструального цикла сопровождаются снижением концентрации эстрогенов, что, в свою очередь, приводит к дефициту гликогена, являю-

Коррекция кислотности влагалища может осуществляться двумя методами: воздействием на кислотность среды путем применения препаратов, содержащих слабые органические кислоты (молочная, борная), либо воздействием на микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (метронидазол или клиндамицин).

щегося питательным субстратом для размножения лактобактерий. Введение молочной кислоты в сочетании с гликогеном у женщин с нарушениями гормонального фона, вероятно, способствует более быстрому восстановлению собственной лактобациллярной флоры.

М. Milani и соавт. (2003) [5] в рандомизированном слепом контро-

лируемом исследовании с участием 64 женщин с БВ показали большую эффективность применения однократной оральной дозы тинидазола 2 г с последующей поддерживающей терапией в виде интравагинального введения буферного кислотного геля в сравнении со стандартной семидневной схемой интравагинальной терапии клиндамицином.

М. Mucci и С. Benvenuti (2006) из Швейцарии и Италии предложили использовать молочную кислоту с мальтодекстрином в форме геля – Intilac plus (Rottapharm) – для лечения БВ в течение 1 недели. Было продемонстрировано, что полное выздоровление или улучшение наблюдалось у 88% женщин с острым БВ или дисмикриозом на фоне терапевтической безопасности и клинической и микробиологической эффективности препарата.

В том же 2006 г. М. Brandt и соавт. [6] сообщили о разработанном ими оригинальном препарате Вагисан (Vagisan, Wolff, Германия), представляющем собой суппозитории с молочной кислотой. Правда, в отличие от нашей методологии (мы рекомендуем применять молочную кислоту на начальном этапе лечения), немецкие исследо-

ватели применяли Вагисан интравагинально после курса терапии метронидазолом сначала ежедневно в течение 7 дней, а далее дважды в неделю еще в течение 13 недель. Были получены неплохие результаты в отношении предотвращения рецидивов БВ: частота рецидивов в группе с молочной кислотой составила 7,4% против 12,7% в группе контроля. Однако эти различия были статистически недостоверными, так как группы были неоднородными – 8 и 77 человек соответственно. По всей видимости, профилактическое использование молочной кислоты после лечения БВ весьма перспективно, но требует проведения дополнительных исследований.

Как альтернативу инстилляциям молочной кислоты мы предложили использовать влагащичные тампоны и гели, содержащие цитратную буферную систему, и апробировали их в качестве лечебно-гигиенических средств. Результаты исследований показали, что применение этих средств на первом этапе лечения БВ приводит к быстрому восстановлению рН и нормальной микрофлоры во влагалище.

Действие тампонов или гелей связано с более продолжительным (4–8 часов), чем при инстилляциях, поддержанием физиологического уровня рН (3,8–4,2) во влагалище. Вследствие этого создаются благоприятные условия для функционирования протеолитических ферментов. В свою очередь, это положительно сказывается на функциональной активности эпителия влагалища (регуляторной, защитной, синтетической), поскольку прерываются процессы дезинтеграции клеточных слоев в результате протеолиза молекул коллагена и белков, формирующих слизь. Функционально активный эпителий восстанавливает кислотно-щелочное равновесие, удаляются метаболиты, определяющие повышение рН и оказывающие цитотоксическое действие. Этим создаются неблагоприятные условия для жизнедеятельности БВ-ассоциированной микрофлоры.

Применение лимонной кислоты и ее солей в качестве основного компонента буферной системы целесообразно, поскольку в этом случае происходит хелатирование двухвалентных ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} , являющихся важнейшими кофакторами пируватдегидрогеназного комплекса ассоциированных с БВ анаэробов. Пируватдегидрогеназная реакция при БВ является одним из важнейших патогенетических звеньев заболевания. В результате реакции происходит утилизация анаэробами пирувиноградной кислоты с образованием ацетил-СоА. Последний используется ассоциированной с БВ анаэробной микрофлорой для синтеза жирных кислот с короткой углеродной цепочкой. В условиях снижения концентрации ПВК под влиянием фермента лактатдегидрогеназы активируется обратная реакция образования из молочной кислоты ПВК. Таким образом, при БВ происходит истощение пула этих двух важнейших метаболитов на уровне влагалища. Применение лимонной кислоты в качестве хелатора приводит к повышению пула лактата и ПВК в ВЖ вследствие ингибирования пируватдегидрогеназной реакции. Происходит ограничение контакта между анаэробной микрофлорой и ПВК, что приводит к нарушению энергоснабжения и метаболизма анаэробов. ПВК при ограничении ее утилизации микроорганизмами используется эпителием влагалища в реакциях глюконеогенеза и ресинтеза гликогена – основного субстрата для образования молочной кислоты. Восстановление концентрации гликогена в поверхностных слоях эпителия влагалища является одним из важнейших механизмов восстановления нормоценоза, поскольку ацидофильная флора влагалища использует его в процессах гомоферментного брожения и, соответственно, в энергообеспечении процессов размножения микробной биомассы. Образующийся в процессе этого лактат переходит в пируват, и в дальнейшем в клетках эпителия замыкается цикл использования глюкозы.

Нарушенная вагинальная флора, в особенности БВ, является фактором риска развития различных инфекционных осложнений как во время беременности, так и во время родов, послеродового периода или при проведении оперативных вмешательств. Именно поэтому к факту нарушенной вагинальной флоры у данного контингента пациенток следует проявить максимальную настороженность и при выявлении – лечить.



В последние годы в мире возрастает интерес к препаратам, повышающим кислотность влагалищной жидкости. Недавно в Италии зарегистрирован новый препарат VITAgyn C (Farma-Derma s.r.l., Италия), главным компонентом которого является аскорбиновая кислота. Этот препарат используют для обработки влагалища с целью восстановления лактобациллярной флоры. Как сообщается в зарубежных источниках, VITAgyn C помогает в лечении и предупреждении БВ, микотических вагинитов и рекуррентных инфекций уринарного тракта. Восстановление кислой pH влагалища в диапазоне 3,8–4,4 предотвращает рост микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Кислая среда создает неблагоприятные условия для колонизации *E. coli* и, таким образом, предупреждает развитие рецидивирующих инфекций мочевых путей. Кислая реакция влагалища нейтрализует факторы вирулентности *Trichomonas vaginalis* и предотвращает инвазию грибов *Candida* в эпителий влагалища. Витамин С поддерживает клеточную регенерацию и образование коллагена, стимулируя синтез белкового РНК. Кроме того, аскорбиновая кислота стимулирует клеточный иммунитет, активизируя хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов (фагоцитов), потенцирует промежуточный клеточный иммунитет. Мальтодекстрин создает метаболический субстрат (экзогенный глюкозный) для лактобактерий. Терапия БВ с помощью VITAgyn C проводится путем введения 1 овулы через день в течение 20 дней. Для профилактики БВ, вульво-вагинальных микозов (ВВМ) и рекуррентных мочевых инфекций следует применять по 1 овуле 2 раза в неделю в течение 12 недель или дольше.

Аналогичный препарат – Femigrim – выпускается в Бельгии, содержит 250 мг аскорбиновой кислоты и назначается по тем же показаниям по 1 вагинальной овуле 1 раз в день в течение 6 дней. В России зарегистрирован препарат Вагинорм-С (Vagi-C) произ-

водства компании «Полихим С.А.» (Люксембург). Активным веществом вагинальных таблеток Вагинорм-С является ретардная форма L-аскорбиновой кислоты (250 мг). Эффективность и безопасность вагинальных таблеток с витамином С в лечении БВ была изучена E. Petersen и P. Magnani (2004) [7] в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Эффективность терапии оценивалась по воздействию на четыре главных клинических симптома БВ. Результаты показали статистически значимое различие между группой терапии и группой плацебо. По окончании терапии в группе витамина С бактериальный вагиноз верифицировался лишь у 14% пациенток, в то время как в группе плацебо – у 35,7%. Ключевые клетки и бактерии исчезли у 79% и 53% и у 77% и 54% пациенток в группах витамина С и плацебо соответственно. Значение pH влагалища значительно уменьшилось в обеих группах, но количество больных с $pH \geq 4,7$ спустя 1 неделю после прекращения лечения было существенно меньше в группе витамина С (16,3%), чем в группе плацебо (38,6%). Нежелательные явления на фоне терапии наблюдались у 4 пациенток: у двух в группе плацебо (зуд, цистит) и у двух в группе витамина С (кандидоз). Эффективность терапии препаратом Вагинорм-С составила 86%, плацебо – 8%. Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих группах: у 8,8% женщин из группы плацебо и у 10,6% женщин, применявших Вагинорм-С.

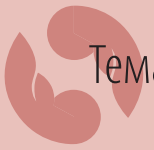
Роль модуляции кислотности ВЖ в терапии БВ с применением аскорбиновой кислоты нами неоднократно освещалась [8, 9]. Основным эффектом Вагинорма-С, по мнению исследователей, является непосредственное снижение pH среды влагалища. В результате закисления среды происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий и в то же время восстановление нормальной лактобациллярной микрофлоры влагалища, для которой кислая среда является оптимальной.

Доказано, что именно у женщин с нестабильными и функционально неполноценными лактобактериями чаще возникают рецидивы БВ. Иногда после проведенного лечения обнаруживаются микроорганизмы, похожие на лактобактерии, однако не обладающие характерными для лактобактерий протективными свойствами. В этих случаях проводятся повторные курсы терапии.

Достоинством препарата Вагинорм-С является то, что таблетка растворяется постепенно. Это обеспечивает пролонгированное действие препарата в течение суток и предотвращает раздражение вагинального эпителия.

Вагинорм-С может успешно применяться в течение длительного времени, что очень важно при беременности, а также у пациенток с постоянно нестабильной вагинальной флорой, то есть склонных к рецидивирующему БВ. В подобных случаях невозможно постоянное применение антибиотиков или других препаратов, обладающих большим количеством противопоказаний и осложнений. В качестве хорошо переносимого эффективного лечения, не имеющего противопоказаний к длительной терапии, можно рекомендовать Вагинорм-С. Он может стать препаратом выбора, особенно при профилактическом лечении в целях предотвращения очередного рецидива БВ.

Если эффективность лечения БВ оценивается по эрадикации патогенной флоры, то длительность сохранения положительного эффекта лечения зависит от восстановления лактобактериальной флоры влагалища, а также ее качества (способности продуцировать пероксидазу и бактерицидные вещества). Доказано, что



Гель, содержащий молочную кислоту и гликоген, был недавно зарегистрирован в нашей стране под торговым наименованием Лактагель («Орион», Финляндия). Компоненты препарата способствуют росту и восстановлению собственных лактобактерий, благодаря чему Лактагель может использоваться не только для быстрого устранения неприятных симптомов БВ, но и в качестве средства профилактики вагинального дисбиоза на фоне лечения антибактериальными и противогрибковыми средствами.

именно у женщин с нестабильными и функционально неполноценными лактобактериями чаще возникают рецидивы БВ. Иногда после проведенного лечения обнаруживаются микроорганизмы, похожие на лактобактерии, однако не обладающие характерными для лактобактерий протективными свойствами. В этих случаях проводятся повторные курсы терапии. При этом определенные трудности вызывает подбор препарата, поскольку не все существующие препараты хорошо переносятся больными. Использование Вагинорма-С позволяет добиться высокой приверженности больных лечению, поскольку при применении препарата растут лактобактерии, способные продуцировать пероксидазу и бактерицидные вещества, что существенно снижает частоту рецидивов БВ. К тому же препарат хорошо переносится, а частота побочных эффектов сравнима с плацебо.

Следует учитывать, что Вагинорм-С не показан для лечения кандидоза, так как аскорбиновая кислота, в отличие от молочной, не является антисептиком. Известно, что грибы способны раз-

множаться при любом уровне pH среды. Лечение БВ любым способом (в том числе с использованием Вагинорма-С) может привести к манифестации кандидоза. Не секрет, что у женщин с БВ часто возникает колонизация *Candida albicans*, которая нередко протекает асимптомно, что связано с выделением при БВ нежелательной бактериальной флорой большого количества анаэробных факторов, сдерживающих рост грибка. После проведенного лечения количество анаэробных факторов уменьшается, что приводит к активации кандидоза.

К сожалению, доказательные рандомизированные контролируемые исследования эффективности аскорбиновой кислоты при ВВМ отсутствуют. Вот почему мы сталкиваемся с противоречивыми мнениями: одни авторы считают, что в лечении и предупреждении кандидоза можно использовать препараты аскорбиновой кислоты, другие утверждают, что нельзя. Где же истина?

Выбор терапии в каждом конкретном случае зависит от тяжести и длительности БВ, приверженности пациента лечению, а также от анамнеза, прежде всего наличия соответствующих факторов риска. Подчеркнем: нарушенная вагинальная флора, в особенности БВ, является фактором риска развития различных инфекционных осложнений как во время беременности, так и во время родов, послеродового периода или при проведении оперативных вмешательств. Именно поэтому к факту нарушенной вагинальной флоры у данного контингента пациенток следует проявить максимальную настороженность и при выявлении – лечить.

Кроме эффекта окисления витамина С предположительно оказывает комплексное положительное воздействие на шейку матки, слизистую оболочку влагалища и, в особенности, на оболочки плодного яйца. Однако эта гипотеза требует доказательств и, соответственно, проведения дополнительных исследований.

G. Miniello (2007) [10] предложил использовать комбинацию витамина С и цитрата серебра в виде вагинального крема для профилактики рецидивов БВ после стандартного лечения. Ионы серебра оказывают антибактериальное и антифунгальное действие: связываясь с бактериальными и грибковыми протеинами, они оказывают разрушающее действие на клеточную мембрану микробной или грибковой клетки, а также могут проникать внутрь клеток микроорганизмов, нарушая синтез ДНК или приводя к ее денатурации. Денатурация РНК серебром способствует нарушению синтеза определенных протеинов патогенных бактерий. G. Miniello надеется, что предложенная им модификация профилактики БВ окажется достаточно эффективной. Для подтверждения данного предположения требуются доказательные исследования.

В Италии женщинам в качестве средства для интимной гигиены предлагаются растворы фитоэкстрактов, в состав которых входит молочная кислота. Например, NormoVagin P (Pharma, Италия) содержит экстракты ромашки, календулы, гаммелиса, эхинацеи, мальвы, эссенциальное масло мелисса, молочную кислоту, полисорбат 20, бензиловый спирт и целый ряд других ингредиентов. Данное средство рекомендуется для интравагинального гигиенического применения для интимного туалета, а также для профилактики различных инфекций, а в некоторых случаях – для поддержания нормальной микроэкологии влагалища после лечения инфекций.

Таким образом, кислая среда влагалища является важным с патогенетической точки зрения и совершенно необходимым фактором для поддержания локального гомеостаза вагинального биоценоза. Именно поэтому применение кислотосодержащих препаратов в составе комплексной терапии бактериального вагиноза является эффективным, безопасным и недорогим методом лечения заболевания, что подтверждено результатами многочисленных исследований. ❧